

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1908

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Vendredi 24 Juillet 1908, à 1 heure

PAR

P. HOULMANN

Ancien Externe des Hôpitaux

Médaille de Bronze de l'Assistance Publique

Anémie pernicieuse à rechutes

(ÉVOLUTION DE L'ANÉMIE PERNICIEUSE)

*L'anémie est une véritable forêt, qui s'étend sans limites ;
sa végétation luxuriante est tantôt parsemée de quel-
ques clairières que l'œil peut parcourir : ce sont les
anémies simples ; tantôt elle demeure impénétrable :
ce sont les anémies graves.* (HUNTER)

Président : M. SEGOND, professeur

Juges { MM. DELENS, agrégé
GOSSET, agrégé
PROUST, agrégé

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1, rue Casimir-Delavigne, 1

1908

36719

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie.....	NICOLAS
Physiologie.....	CH. RICHET
Physique médicale.....	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale.....	GAUTIER
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD
Pathologie médicale.....	BRISSAUD
	DEJERINE
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE
Anatomie pathologique.....	PIERRE MARIE
Histologie.....	PRENANT
Opérations et appareils.....	QUENU
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET
Thérapeutique.....	GILBERT
Hygiène.....	CHANTEMESSR
Médecine légale.....	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	GILBERT BALLEST
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER
Clinique médicale.....	HAYEM
	DIEULAFOY
	DEBOVE
	LANDOUZY
	HUTINEL
Maladies des enfants.....	JOFFROY
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	GAUCHER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	RAYMOND
Clinique des maladies du système nerveux.....	LE DENTU
Clinique chirurgicale.....	BERGER
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique.....	DR LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.....	ALBARRAN
Clinique d'accouchements.....	PINARD
	BAR
	RICHEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.....	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.....	ALBERT ROBIN

Agrégés en exercice.

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGREY	POTOCKI
BEZANÇON (FER.)	DUVAL (PIERRE)	LENORMANT	PROUST
BRINDÉAU	GOSSET	LEPER	RENON
BROCA (ANDRÉ)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL, chef
CARNOT	JEANSELMÉ	MARION	des travaux anat.
CASTAIGNE	JOUSSET (ANDRÉ)	MORESTIN	SICARD
CLAUDE	LABBE (MARCEL)	MULON	ZIMMERN
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

PROFESSEUR LANNELONGUE

VILLEMIN, FERNET, HENRI DUFOUR

SAVARIAUD, LUCIEN PICQUÉ

PROFESSEUR AGRÉGÉ MAUCLAIRE

PROFESSEUR PAUL SEGOND

ROBINEAU, A. NETTER, JULES RENAULT

E. RIST, JEAN DARIER

PROFESSEUR PAUL BAR

PROFESSEUR AGRÉGÉ BRINDEAU

PROFESSEUR AGRÉGÉ H. VAQUEZ

AUBERTIN, LAUBRY, HALBRON

P. EMILE WEIL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL SEGOND

qui a bien voulu présider cette thèse

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. VAQUEZ

qui a bien voulu me conseiller ce travail

*J'exprime l'expression de ma pro-
fonde et respectueuse reconnais-
sance.*

LES

Anémies pernicieuses à rechutes

Évolution de l'anémie pernicieuse

HISTORIQUE

L'anémie pernicieuse progressive, décrite d'abord par Andral, Trousseau, puis par Addison, Lebert, et pour la première fois dans son ensemble par Biermer en 1868 et en 1872 à depuis les travaux d'Immermann (1874) et d'Eichhorst (1877), une classification plus précise en deux groupes :

- a) L'anémie pernicieuse symptomatique ;
- b) L'anémie pernicieuse cryptogénitique.

Les travaux se sont succédés d'une façon intéressante durant ces dernières années.

Certains d'entre eux tendent à montrer que l'anémie pernicieuse progressive n'est rien moins que régulièrement progressive, comme le voulait Biermer.

L'anémie pernicieuse présente en effet dans un grand nombre d'observations des rémissions simulant des guérisons.

L'examen clinique, hématologique et clinique, montre qu'il s'agit bien d'anémies pernicieuses, et si Biermer a décrit un type unique : le **type progressif**, il y a lieu aussi de décrire un **type régressif**, par périodes, de durée et de fréquence très variables ; Hirschfeld a publié un cas ayant évolué en treize ans avec neuf rechutes. *Ces régressions ou rémissions sont elles-mêmes suivies de rechutes, entraînant finalement la mort.*

Les anémies à rechutes peuvent égarer le clinicien puisqu'elles simulent des guérisons. Elles nous apprennent à être toujours très réservés en présence de la guérison d'une anémie grave, à songer toujours à une rechute possible, suivie d'une issue moins favorable.

Si, jusqu'à ce jour, les observations d'anémies graves à rechutes sont relativement rares, cela tient, comme le font remarquer Vaquez et Laubry, d'une part, à la difficulté de suivre longtemps les malades, d'autre part, à ce que beaucoup d'auteurs s'en laissent imposer par la définition trop rigoureuse de Biermer.

Déjà en 1881 Rüneberg a signalé la possibilité de rémissions.

A l'étranger de nombreux mémoires, en particulier ceux de Muller, Hunter, Mackensie, Grawtz, Pœchnec, Syllaba, Billings, montrent tout l'intérêt de cette évolution particulière.

En France Ch. Aubertin avait présenté à la Société médicale des Hôpitaux l'observation d'une malade guérie

en juin 1905. Quelques mois plus tard, dans sa thèse, il rapporte une rechute terminée par la mort.

Dans la *Revue de Médecine* A. Chauffard et Lœderich (septembre 1905) relatent deux cas d'anémie pernicieuse ayant évolué vers la guérison, et Chauffard termine son article par quelques réserves sur cette guérison. Or quelques mois plus tard, les deux malades ont succombé à une rechute et Chauffard rapporte leur histoire en juin 1906 à la Société médicale des Hôpitaux.

Les communications deviennent plus fréquentes : H. Vaquez et Ch. Laubry rapportent le 13 juillet une observation absolument typique de rémissions et de rechutes dans l'anémie pernicieuse, et, dans la même séance, Vaquez en présente une autre avec Aubertin. Quelques jours après, Clerc, Enriquez et Rathery présentent de leur côté un cas d'anémie à rémissions et rechutes.

En août 1907 Hirschfeld rapporte une observation d'une malade suivie pendant treize ans, ayant présenté neuf rechutes.

En novembre 1907 Hunter rapporte le cas d'un malade suivi pendant sept ans.

Enfin tout récemment P.-Emile Weil a bien voulu nous communiquer deux observations caractéristiques, non encore publiées.

Pour cet auteur la rémission et la rechute sont très fréquentes dans l'anémie pernicieuse. Leur rareté apparente dépendant uniquement de l'insuffisance des examens sanguins.

GÉNÉRALITÉS

Depuis les travaux d'Ehrlich en Allemagne, de Vaquez et Aubertin en France, il est convenu de diviser l'anémie pernicieuse en deux types :

a) *L'anémie pernicieuse aplastique* correspondant nettement au type Biermer caractérisée histologiquement par l'absence de toute trace de réparation sanguine (absence d'hématies nucléées, de myélocytes, de polychromatophilie et d'anisocytose), jointe à une déglobulisation intense, et anatomiquement, par l'atrophie presque complète du tissu hématopoïétique, (moelle jaune, sclérose pulpaire atrophique de la cervelle).

b) *L'anémie pernicieuse plastique*, caractérisée au contraire par l'existence de la réaction sanguine. L'intensité de cette dernière peut être d'ailleurs très faible par rapport à un degré accentué de la déglobulisation. Pour certaines mêmes, Chauffard a proposé le terme d'anémie hypoplastique.

De par la définition même, l'anémie pernicieuse aplastique ne montrant aucune réaction hématopoïétique, évolue vers une terminaison fatale.

L'anémie plastique peut présenter, au contraire, une réac-

tion assez intense pour simuler une guérison. C'est d'elle seule dont nous avons à parler ici. Pour H. Vaquez et A. Chauffard le type plastique étant dû uniquement à la participation de la moelle aux efforts de la régénération hématique, est caractérisé par le passage dans le courant sanguin d'éléments incomplètement élaborés dans la moelle, de formes cellulaires qui n'ont pas eu le temps de subir les transformations successives pour arriver à l'état de globules parfaits : micro et mégaloctes, normo, micro et mégaloctes, hématies polychromatophiles, métroctes et cellules de Turk. « L'hématopoïèse brûle les étapes » mais elle se fait plus ou moins rapidement.

Suivant H. Vaquez il n'existe pas fatalement un parallélisme rigoureux entre l'activité médullaire et le passage de formes cellulaires dans le sang. M. Labbé et Lortat Jacob, M. Labbé et Salomon ont rapporté des cas dans lesquels une anémie de forme aplastique hématologiquement, avait pour corollaire une réaction médullaire positive, les éléments formés par la moelle n'apparaissant pas dans le sang, étant « sans doute détruits *in situ* par un processus hémolytique ».

Pour Chauffard et Loederich il est permis de concevoir qu'une anémie hématologiquement aplastique puisse se transformer sous l'influence d'une poussée plus active de reviviscence médullaire en anémie plastique.

Peut-être, dit Vaquez, l'avenir nous montrera-t-il qu'une anémie de forme d'abord aplastique se sera plus tard accompagnée d'une réaction médullaire sanguine suffisante.

Dans certains cas, si l'hématologie a pu faire croire à une forme aplastique, l'examen anatomique a toujours montré qu'il s'agissait d'anémie plastique.

Dans d'autres cas les premiers examens ont pu montrer une forme aplastique, mais les examens suivants montraient les formes de régénération sanguine. Enfin, même dans les observations suivies le plus longuement, dans lesquelles le travail de la moelle a pu devenir insuffisant jamais jusqu'à présent une anémie plastique à rechutes n'a abouti à une forme aplastique.

PATHOGÉNIE (1)

ÉTIOLOGIE DES ANÉMIES A RECHUTES

La proposition de Biermer, faisant de l'anémie pernicieuse une affection conduisant progressivement et fatalement à la mort, et pour qui cette marche ininterrompue, d'une seule venue, était un caractère fondamental, s'appuie surtout sur la clinique et sur des examens hématologiques plus ou moins incomplets. En s'adressant aujourd'hui à l'étude plus approfondie des réactions sanguines, à des données pathologiques plus précises, on peut, non seulement élargir le cadre de l'anémie pernicieuse, mais encore montrer qu'à côté des anémies vraiment progressives, il en est dont la marche est discontinue et qui n'en méritent pas moins l'épithète de pernicieuse ; on peut fixer pour chacune des grandes variétés d'anémie que nous avons établies l'évolution qui lui appartient et les influences capables de la faire varier. Ainsi, en insistant davantage sur la marche rémittente, nous nous proposons de donner un aperçu de l'évolution générale des anémies pernicieuses.

*
* *

Cette évolution découle, pour ainsi dire, naturellement

1. D'après Vaquez et Laubry. Société médicale des Hôpitaux, juillet 1906.

des enseignements de la clinique et de l'expérience sur le mécanisme intime des états anémiques.

Au point de vue clinique, quelle que soit la cause connue ou ignorée de l'anémie pernicieuse, que celle-ci soit consécutive à des hémorragies profuses ou répétées, qu'elle s'observe au cours des maladies infectieuses ou du cancer, qu'elle soit causée par un parasite comme le botriocéphale, ou enfin qu'il s'agisse des anémies jusqu'ici nommées cryptogénétiques, le sang et les organes hématopoiétiques présentent les traces non douteuses de deux processus opposés : l'un de destruction, l'autre de réparation globulaire. Pendant la vie, on constatera d'une part la diminution des globules rouges, l'affaiblissement du taux de l'hémoglobine, exceptionnellement des phénomènes d'hémoglobinurie, d'urobilinurie, quelquefois même de l'ictère ; d'autre part, l'apparition d'éléments témoins de l'activité médullaire : globules rouges nucléés, myélocytes neutrophiles ou éosinophiles, et l'existence de la poikilocytose, de la modification d'affinité des hématies pour les matières colorantes, témoin d'une rénovation globulaire hâtive. Ces modifications sont davantage mises en relief à l'autopsie où parallèlement aux lésions hémolytiques, de sidérose ou d'infiltration pigmentaire frappant la plupart des organes, s'observent une moelle rouge, réagissant par une pullulation de normoblastes et de mégaloblastes, une surproduction de myélocytes et de formes mononucléaires non granuleuses, et des organes lymphoïdes, rate et ganglions, en voie de suractivité myéloïde. Ce sont là des phénomènes très minutieusement étudiés par Aubertin au cours et des anémies hémorragiques, symptomatiques et de certaines

anémies cryptogénétiques. Dominici et Josué en ont signalé d'analogues au cours de quelques infections déglobulissantes.

Au point de vue expérimental, on constate les mêmes traces de ce double processus, ou plutôt on saisit les effets opposés réalisés par le même processus hémolytique. Il est possible en effet (Silbermann, Hunter, Tallqwist, Sylaba et Aubertin), de réaliser un syndrome se rapprochant de très près de l'anémie pernicieuse en soumettant les animaux à l'influence de poisons hémolytiques, comme l'eau distillée, la toluène-diamine, le pyrogallol, la glycérine. En faisant varier le mode d'absorption pour chaque substance, ingestion, injection intra-veineuse ou sous-cutanée, en graduant les doses de façon à prolonger à volonté la durée des expériences, on constate que chez ces animaux les effets hémolytiques s'associent pour ainsi dire aux effets pléthorisants ou polyglobulissants. A l'action globulicide qui se traduit par une diminution des hématies et de l'hémoglobine, la présence de pigments dérivés dans les urines et le sang, des lésions organiques d'hémosidérose, s'oppose une action stimulante sur les organes hématopoïétiques décelée par une augmentation des globules et de l'hémoglobine, et une réaction hémotoblastique identique à celle qu'on observe au cours des anémies de l'homme. Vient-on à examiner le sang, ou à sacrifier l'animal à des périodes différentes, on constate tour à tour le triomphe de ces deux influences si nettement contraires.

Il importe peu de savoir, à ce propos, si l'action stimulante sur les organes hématopoïétiques est spécifique, due à la substance elle-même comme le prétend Schaumann,

ou comme il est plus probable, et comme le pense Syllaba, si elle résulte du processus hémolytique, et de l'influence des produits de destruction globulaire. Ce qui est à retenir, c'est l'existence non douteuse de ce combat qui se livre dans l'organisme entre deux forces, l'une destructive, l'autre réparatrice ; c'est l'intime solidarité qui unit ces deux forces ; c'est surtout les variations dans l'intensité du processus de destruction. A la vérité, nous ne possédons sur ce dernier sujet que des données incomplètes, surtout en ce qui concerne la nature du poison hémolytique, et nous ne pouvons que faire état du degré et du mode de réaction des organes hématopoïétiques. Chez certains sujets, et c'est là une conception que la clinique réalise, mais que l'expérience est forcément impuissante à démontrer, la réaction est nulle, et libre cours est laissé au processus hémolytique (anémies aplastiques). Chez d'autres, et c'est toujours au point de vue expérimental, fréquemment au point de vue clinique, l'apanage de sujets jeunes, la réaction est au contraire vive et luxuriante, mais les résultats en sont variables : ou bien malgré sa richesse elle est impuissante à compenser la perte infligée par le processus hémolytique ; ou bien elle maintient en équilibre le taux des éléments du sang ; ou bien enfin elle triomphe de façon plus évidente, et si le processus hémolytique s'affaiblit ou s'arrête après avoir sollicité d'une façon excessive la réaction organique, elle donne lieu à ce phénomène en apparence paradoxal d'une pléthore, d'une polyglobulie, conséquence lointaine d'un processus hémolytant. En résumé on réalise expérimentalement soit l'ané-

mie, soit un état d'équilibre apparent, mais instable, soit un état de pléthore pouvant devenir définitif.

*
* *

En étudiant ces recherches nous avons pu relever des anémies expérimentales évoluant par rémissions et rechutes.

Tallqwist, (cité par Ravaut), injecte plusieurs jours de suite sous le péritoine d'un lapin de la masse de botriocéphale antolysée, dissoute dans une solution de chlorure de sodium. Le tableau suivant montre l'évolution de l'anémie. A l'autopsie la moelle était rouge sombre.

	Hématies	Leucocytes	Hémo- globine	Valeur globulaire
27 février 1906...	5.460.000	10.000	60,2	
28 — ...	5.530.000	7.800	64,5	1,06
1 ^{er} mars 1906....	4.700.000	9.400	54,5	1,05
2 — ...				
3 — ...	5.150.000	9.300	58	1,02
5 — ...	4.640.000	10.800	52	1,02
8 — ...	3.591.000	13.400	40,2	1,02
10 — ...	4.110.000	8.300	48,5	1,07
12 — ...	2.730.000	6.800	32,5	1,08
15 — ...	2.400.000	8.900	30,5	1,09

Cette observation présente deux rémissions très nettes.

De son côté Blumenthal en pratiquant des saignées successives chez le chien a obtenu l'évolution suivante :

			Hématies
			—
3	déc.	1906...	5.040.000
6	—	...	4.080.000
10	—	...	3.510.000
13	—	...	4.140.000
17	—	...	3.560.000
20	—	...	2.810.000
24	—	...	2.790.000
27	—	...	2.290.000
5	janv.	1907...	3.080.000
8	—	...	2.400.000
12	—	...	2.200.000

Cette observation expérimentale présente à son tour deux rémissions très nettes.

ETUDE CLINIQUE

L'anémie à rechutes est une évolution logique et qui indique une résistance organique proportionnée aux efforts de l'hémolyse.

Cliniquement l'analogie avec les anémies expérimentales sera frappante.

La rémission apparaît, soit quand le processus hémolytique, ayant épuisé son action, ou s'étant atténué, laissera le champ libre à la rénovation sanguine ; soit au contraire quand ce même processus atteint son maximum d'effet, entraîne une déglobulisation extrême et par là-même, exalte au plus haut point les fonctions hématopoïétiques.

De plus H. Vaquez et Laubry, ont fait remarquer qu'il y a lieu de faire des réserves au sujet des anémies secondaires, dont l'évolution peut ne pas être réglée exclusivement sur le processus hémolytique.

FRÉQUENCE DES ANÉMIES A RECHUTES

Plusieurs facteurs interviennent pour simuler la rareté des anémies à rechutes.

a) La plupart des malades venant pour consulter pour

une anémie grave ne se présentent au médecin que lorsque la maladie est déjà en pleine évolution.

Cette dernière peut même toucher à sa fin, le malade se présentant au moment de la dernière rechute.

b) Suivant l'esprit du médecin, l'anémique, qui vient consulter pour le symptôme dont il souffre, palpitations, œdème, épistaxis, métorrhagies, troubles gastriques, subictère, etc., etc., portera le diagnostic de cardiaque, d'hémophile, d'hépatique etc., et il sera souvent difficile, en fin de compte, de relier les unes aux autres les observations prises avec des tendances différentes.

c) Le malade semble guéri, et il ne revient pas consulter le même clinicien au moment d'une rechute.

*
• *

D'ailleurs Syllaba dans son étude expérimentale sur l'anémie pernicieuse lui donne les caractères suivants :

« Dans une partie des cas, dit Syllaba, elle est lentement mais continuellement progressive ; dans l'autre, rémittente avec des exacerbations graves et avec des rémissions surprenantes. Les 8 cas que j'ai eu l'occasion d'étudier pendant nombre d'années sont tous éminemment chroniques ; 3 à marche continuellement progressive, 5 à marche rémittente. » Et il en trace le tableau suivant :

I. — V. B..., anémie progressive.

II. — B. J..., homme, trente-quatre ans, 1896-1899. Marche rémittente ayant duré plus de quatre ans. Peu avant la mort, globules rouges : 510.000.

III. — K. B..., femme de quarante-trois ans, 1896-1898. Marche rémittente, malade non suivie.

IV. — M. K..., progressive.

V. — A. A..., femme de trente-neuf ans, 1898-1904. Malade depuis sept ans et vivant encore. Marche rémittente.

VI. — S. V..., progressive.

VII. — K. V..., homme de quarante-deux ans. Observé depuis 1901. Durée de la maladie : trois ans et demi. Marche rémittente ; dernière recherche : globules rouges : 376.000.

VIII. — R. F..., homme de trente-deux ans. Observé depuis 1901. Malade depuis cinq ans. Marche rémittente.

Dans sa thèse, Ch. Aubertin a insisté sur les rémissions : « Souvent l'évolution des anémies graves est irrégulière, traversée par des phases d'amélioration pendant lesquelles le chiffre des hématies peut s'élever jusqu'à 3.000.000 après avoir été au-dessous de 1.000.000. » Il est fréquent qu'alors le malade sorti de l'hôpital reprenne ses occupations.



DURÉE DE LA RÉMISSION

La guérison apparente ou l'amélioration du malade entre deux atteintes d'anémie grave peut affecter une durée extrêmement variable.

Dans l'observation de H. Vaquez et Laubry, la malade, qui était à 971.000 globules rouges, atteint le 20 août 2.400.000 globules, elle a atteint 3.320.000 globules en octobre, 3.600.000 en mars, pour pâlir en septembre et retomber en novembre à 1.700.000. La rémission a donc persisté pendant treize mois environ.

Dans l'observation de Enriquez et Rathery la rémission persiste pendant cinq mois environ.

Pour Aubertin cependant la rémission dépasserait rarement deux mois.

Il faudrait, pour connaître la durée moyenne de la rémission, pouvoir examiner fréquemment les malades entre les rechutes : il est très vraisemblable que pendant la rémission elle-même, la numération ne fournirait pas constamment les mêmes résultats et les malades peuvent présenter de légères rechutes, appréciables à l'examen hématologique seul et non d'après les symptômes fonctionnels qui restent latents.

Il y a tout lieu de croire que les rémissions longues ont en réalité des rechutes qui passent cliniquement inaperçues.



NOMBRE DES RÉMISSIONS ET DES RECHUTES

DURÉE DE L'ANÉMIE A RECHUTES. — SON ÉVOLUTION

Le nombre des rémissions varie avec chaque observation.

La plupart d'entre elles signalent une ou deux rechutes.

De toutes les observations la plus belle est sans contredit celle que Hirschfeld a rapportée en août 1907 dans la *Therapie der Gegenwart*.

La malade se présente pour la première fois le 12 juillet 1894 à l'hôpital. Elle meurt le 15 avril 1907. Entre ces deux dates, la malade s'est alitée à neuf reprises différentes, pour neuf rechutes. Elle a donc présenté depuis la

première atteinte neuf rémissions intermédiaires pendant lesquelles elle quittait l'hôpital pour reprendre plus ou moins nettement sa vie normale.

Première atteinte :	12 juillet-29 septembre 1894.
Deuxième — :	17 août-10 octobre 1897.
Troisième — :	7 septembre-30 septembre 1899.
Quatrième — :	20 avril-28 juin 1901.
Cinquième — :	2 mai-12 juillet 1903.
Sixième — :	11 novembre-20 décembre 1903.
Septième — :	26 mai 1904.
Huitième — :	1905.
Neuvième — :	1905.
Dixième — :	16 février 1907. Elle meurt le 15 avril.

Une remarque s'impose ici. La malade est complètement perdue de vue entre ses différentes atteintes, elle quitte le service le 29 septembre 1894 pour réparaître le 17 août 1897. Or il y a tout lieu de croire que pendant cette longue période de trente-cinq mois sa formule sanguine a subi des variations et que des examens hématologiques auraient permis de signaler des rémissions et des rechutes, les symptômes fonctionnels les accompagnant, étant restés insuffisants pour attirer l'attention de la malade d'Hirschfeld.

Strumpell a décrit un cas ayant duré trois ans. Præchter a présenté une observation ayant duré six ans, avec une rémission de cinq ans, terminée par une rechute suivie de mort. Le cas de Larache a duré dix ans. Syllaba en cite récemment un de huit ans.

Hirschfeld insiste sur la nécessité évidente de l'examen hématologique avant de prononcer le diagnostic de rechutes.

« Il y peu de temps, dit-il, j'ai vu un malade qui a souff-

fert, il y a un; an, d'une atteinte d'anémie pernicieuse et qui s'en est rétabli, tout en restant sous la menace d'une rechute. Il vint me trouver, croyant présenter de nouveau les mêmes symptômes que lors de sa première atteinte; il croyait avoir une rechute, mais l'examen du sang me montra que ce dernier était normal. Il revint me trouver quinze jours après. La vue seule me montra qu'il devait y avoir eu changement et il me fit une impression fâcheuse. Il n'avait que 60 0/0 d'hémoglobine et 2.500.000 globules rouges, de nombreux mégaloctes. Cette récédive montre qu'il **est du devoir du médecin d'examiner le sang toutes les trois à quatre semaines** : d'expliquer aux malades la nature de leur maladie et de leur recommander de **venir retrouver le médecin dès qu'ils reconnaîtront le moindre symptôme.** »

*
• •

En étudiant les observations qui ont fait le sujet de ce travail, en particulier celle de M^m. B... rapportée par P.-Emile Weil, on est frappé de constater que la malade montrant 592.000 globules rouges le 1^{er} mai 1904 en présente 2.265.000 le 24 juin; 2.880.000 le 25 juillet. La malade, traitée par l'auteur a été soumise au traitement par le sérum spécifique, le ferroplasma, l'arsenic; le passage de 592.000 à 2.880.000 globules en moins de trois mois est tout à fait caractéristique; s'il montre toutes les ressources offertes par la thérapeutique tout au moins lors des premières atteintes, il amène à cette conclusion, que **certains anémies graves n'ont une marche progres-**

sive que parce qu'elles sont insuffisamment traitées.

Le malade de Billings, dont l'observation est rapportée dans la thèse d'Aubertin, atteint d'une anémie très intense, 750.000 globules avec forte réaction myéloïde ; 115 globules nucléés par millimètre cube, s'améliore en trois mois et remonte peu à peu à 2.800.000 globules ; à ce moment les globules disparaissent du sang, il se maintient quelque temps au-dessus de 2.500.000, grâce à de fortes poussées de globules nucléés de 50 à 100 par millimètre cube (chiffre assez élevé pour une anémie qui à ce moment était peu intense), mais bientôt le chiffre des hématies commence à diminuer peu à peu ; la moelle s'épuise, le nombre des globules nucléés s'abaisse et il meurt six mois après avec 630.000 globules rouges. Dans une autre observation de Billings, le malade monte en cinq mois de 726.000 à 3.500.000 globules, puis il retombe à 800.000 pour remonter à 2.000.000. Aubertin rapporte une observation personnelle dans laquelle le malade passe en cinq semaines de 680.000 à 3.000.000 de globules. La malade est considérée comme guérie. Cinq mois après elle rentre dans le service de Ménétrier (lire l'observation) avec une rechute d'apparence moins grave, 1.130.000 globules, à laquelle elle succomba.

*
* *

Souvent les rémissions sont lentes, apparaissent progressivement, les éléments du sang et les forces du malade subissant une augmentation graduelle analogue à la baisse qu'ils ont accusée.

S'agit-il, disent H. Vaquez et Laubry, d'une véritable

guérison transitoire ou, au contraire, bien que la rémission puisse se prolonger longtemps, d'un état d'équilibre instable avec persistance d'une lutte sourde entre deux forces inconnues : processus hémolytique atténué et rénovation sanguine victorieuse ? Ici encore s'affirme la nécessité des examens de sang répétés, ce qui est si difficile à obtenir d'un malade qui se croit à ce moment hors de portée de son affection.

Même, à la période de parfait rétablissement, H. Vaquez et Laubry ont montré que l'hyperglobulie persiste le plus souvent : 3.000.000 à 3.500.000 globules rouges. L'hémoglobine reste au-dessous de son chiffre moyen et cela malgré le repos et le traitement ferrugineux.

En même temps persistent quelques symptômes tels que la pâleur habituelle du sujet, l'apparition fugace, mais répétée, de petites taches purpuriques sur la peau et les muqueuses.

Il semble que malgré une formule globulaire normale, le processus hémolytique persiste et laisse des traces.

Dans certains cas, la période de rechute révèle une **symptomatologie clinique simulant une affection aiguë.**

La malade de M. Emile Weil présentait des symptômes méningés avec signes de Kernig.

L'observation de Vaquez et Laubry semble présenter une intensité de phénomènes cliniques absolument inaccoutumés : les troubles gastro-intestinaux apparaissent sous formes de véritables crises d'entérite muco-membraneuse avec selles sanglantes, et semblant coïncider avec exacerbation du processus hémolytique ; la fièvre, de marche irrég-

gulière, assez faible mais entrecoupée par des poussées et des rémissions, les premières accompagnant les phénomènes d'entérite, les secondes étant irrégulières tout d'abord et n'apparaissant ensuite avec une certaine régularité qu'à la suite des tentatives thérapeutiques et principalement des essais de radiothérapie ; enfin, les phénomènes nerveux qui ont atteint leur maximum au moment de la terminaison de la première atteinte et qui n'ont pas apparu au cours de la rechute, la petite malade ayant conservé son entière lucidité jusqu'à la mort.

« Ces symptômes mis en lumière, c'est surtout, nous le répétons, disent H. Vaquez et Ch. Laubry, à l'allure rémittente de l'affection, à l'état du sang et de la malade dans l'intervalle de deux poussées morbides, au parallélisme des réactions sanguines dans chacune des deux périodes que nous attacherons de l'importance. »



EVOLUTION SANGUINE

Dans de nombreux cas, la moelle témoigne au début d'une réaction puissante caractérisée par toutes les variétés globulaires normales et anormales : Le nombre des hématies nucléées est des plus variables : cinq pour cent (cas d'Aubertin), 75 (cas de Chauffard) ; 10.000 par millimètre cube (Billings). Ces hématies nucléées affectent les trois types normoblastes, microblastes, mégalo blastes ; mais le mégalo blaste est le plus fréquent avec son gros noyau vésiculeux. Aubertin a signalé des mégalo blastes de type particulier, les uns ayant un protoplasma extrême-

ment polychromatophile, d'autres ayant un noyau en division directe et non caryo cinétique, d'autres un noyau de teinte massive comme celui des normoblastes, mais beaucoup plus volumineux et parfois de forme irrégulière, comme un noyau de polynucléaire.

Dans d'autres cas, dès le début la réaction peut être très atténuée, myélocytes ou globules rouges, n'apparaissant que dans la proportion de 3 à 4 pour 100 leucocytes, chiffre diminué encore par une leucopénie fréquente et remarquable. La réaction peut paraître plus lente encore et cependant l'anémie évoluer vers une rémission.

Dans le cas de M^{me} B... (obs. inédite de P.-Emile Weil) le premier examen montra 3.000 globules blancs, (parmi lesquels 72 polynucléaires; 22 mononucléaires et 6 macrophages), mais, pas un éosinophile, pas un myélocyte, pas un globule rouge nucléé; peut-être, dit l'auteur, un mégaloblaste. Pas de poïkilocytose. Pas de basophiles.

On sait d'ailleurs d'autre part (M. Labbé) qu'il est des cas d'anémie pernicieuse — quel que soit son type évolutif — où le sang montre jusqu'à la mort des normoblastes et des mégaloblastes en grand nombre. M. Labbé en possède des préparations, servant à ses démonstrations hématologiques qui ont été faites l'une huit jours avant la mort du malade, l'autre le jour même de la mort. Avec H. Vaquez, il y a lieu d'insister sur le caractère évolutif de toute affection sanguine. La présence ou l'absence d'hématies nucléées ne permettent de tirer aucune conclusion sur l'évolution de la maladie; l'on sait en effet (M. Labbé) qu'il n'y a pas un rapport constant entre l'état du sang et l'état de la moelle osseuse.

Cliniquement la réaction de la moelle peut faire défaut et l'on peut trouver à l'autopsie une moelle en pleine activité.

Cependant pour Aubertin les globules rouges à noyau sont généralement en grande abondance dans les périodes qui précèdent l'amélioration, ce fait est bien net dans la plupart des cas de Billings. D'ailleurs, une fois la réparation sanguine en bonne voie, c'est-à-dire quand le chiffre globulaire dépasse 2.000.000, ils peuvent disparaître, pour s'y montrer à nouveau à la période d'aggravation. Ces poussées de globules nucléés sont accompagnées de poussées de myélocytes généralement peu intenses (1 à 2 0/0) et parfois, mais plus rarement, de polynucléose. On voit donc les caractères hématologiques que nous avons analysés devenir plus nets et plus accentués au moment des améliorations et l'on assiste à ce fait paradoxal : les caractères du sang qu'on avait donnés comme caractéristiques de l'anémie pernicieuse et comme décelant une profonde altération du sang, sont d'autant plus accentués que le malade est en meilleure voie d'amélioration (Aubertin).

Par contre, il est fréquent de voir les globules rouges nucléés disparaître du sang peu de jours avant la mort. Dans plusieurs de ses observations, Aubertin, a pu voir combien est alors peu élevé le nombre de globules à noyau et combien est faible la réaction myéloïde.

Inversement Billings, dans huit observations suivies de guérison, note le grand nombre de globules nucléés que renfermait le sang.

De plus le mégalo-blaste lui-même n'est pas un élément anormal puisqu'on peut le trouver dans la moelle à l'état

physiologique ; il n'est pas caractéristique de l'anémie grave, puisqu'on peut le trouver dans les anémies symptomatiques et même dans l'anémie post-hémorragique (Aubertin) ; et l'on ne peut s'associer aux conclusions pronostiques et diagnostiques qu'en ont tirées la plupart des auteurs allemands.

*
* *

Pour Vaquez et Laubry, il semble que ce soit au moment où le processus hémolytique atteint son maximum d'effet que la rémission a des chances d'apparaître et d'éclater. Dans leur observation, au moment où le chiffre des globules tombait au-dessous de 400.000, la rénovation devient le plus intense, s'accusant par une leucocytose qui dépasse 18.000 globules blancs, par de la polynucléose, par une proportion d'hématies nucléées portant sur toutes les variétés et atteignant le chiffre exceptionnel de 85 0/0.

*
* *

Enfin les réactions sanguines se montrent de façon fort variable au cours de la maladie.

Dans la première rémission, la moelle témoigne le plus souvent d'une réaction puissante, dans les rémissions successives, les réactions sans devenir nulles, s'atténuent considérablement, la suractivité hématopoïétique fait place à une sorte d'ébauche de réaction, témoignant par là de la fatigue et de l'impuissance définitive des organes chargés de l'hématopoïèse.

PRONOSTIC. — DIAGNOSTIC

Le pronostic des anémies à rechutes est forcément sévère. Il aggrave même le pronostic des guérisons des anémies graves du type classique.

Il suffit de rappeler les pseudo-guérisons de Chauffard et Lœderich, d'Aubertin, dont les auteurs ont rapporté d'abord l'observation avec guérison, puis l'observation de la rechute ayant suivi la pseudo-guérison. Ces observations sont reproduites *in extenso* à la fin de ce travail.

Dans notre étude des réactions sanguines nous avons vu combien il est difficile de tirer un pronostic quelconque de l'examen du sang.

P.-Emile Weil cependant insiste sur la gravité d'une valeur globulaire intense. Dans l'observation de M^{me} R... un premier examen avait donné une valeur globulaire de 4,23 avec 2.150.000 globules ; plus tard la malade tombe à 850.000 globules rouges, puis remonte à 2.285.000 globules avec une valeur globulaire correspondante à 1,53. P.-Emile Weil en tire d'emblée un pronostic très sombre et la malade succombe définitivement après avoir présenté 750 globules et une valeur globulaire de 1,33.

Enfin, il ne peut être question de préciser ici le diagnostic. L'anémie pernicieuse à rechutes n'est pas une entité

morbide, mais un syndrome commun à plusieurs types d'anémies graves.

C'est en répétant les examens de sang que l'on parviendra à reconnaître la fréquence du type d'évolution.

TRAITEMENT

Les anémiques ressemblent aux asystoliques ;
ils semblent perdus et il peut suffire souvent
d'une thérapeutique intelligente pour ame-
ner une rémission de la maladie.

Puis un jour vient où la thérapeutique reste
inactive ; ce jour-là le malade doit être
considéré comme perdu.

Les moyens thérapeutiques essayés contre l'anémie per-
nicieuse sont très nombreux. Ils sont basés, les uns sur
l'étiologie de l'anémie, et le succès de ceux-là est généra-
lement constant ; les autres, dans les anémies cryptogéni-
tiques, sur la physiologie et l'expérimentation.

Les anémies à rechutes n'ont pas de traitement propre.
Le clinicien doit tâter le terrain sur lequel elles évoluent.

Rappelant les traitements par le régime et l'antiseptic
gastro-intestinale (Hunter), par le fer généralement impuis-
sant, nous insisterons au contraire sur le traitement par
l'arsenic, les sérums antitoxiques, la radiothérapie, la
moelle osseuse.

*
* *

TRAITEMENT PAR L'ARSENIC

Padley dans *The Lancet* de novembre 1883 rapporte
18 guérisons par l'arsenic sur 34 cas.

« Jusqu'aux essais de l'opothérapie, dit Louis Bloch dans sa thèse, l'arsenic était à peu près le seul médicament ayant donné des succès thérapeutiques dans l'anémie pernicieuse protopathique. »

L'administration de l'arsenic est variable ; on peut employer la liqueur de Fowler, par voie digestive ; la liqueur de Fowler modifiée en remplaçant l'alcoolat de mélisse par l'eau de laurier-cerise, par la voie hypodermique ; on peut employer tous les composés de l'arsenic, et l'associer aux autres moyens thérapeutiques (Aguasse-Lafont).

Cependant si son efficacité n'est pas douteuse, son mode d'action n'est rien moins que discuté et incertain. Stierlin, Biemacki ont obtenu par l'arsenic un abaissement du taux globulaire. Silbermann sur le lapin et la grenouille obtient des résultats analogues. Un seul fait se dégage nettement, c'est que c'est un poison déglobulisant et pourtant, dit Louis Bloch, son efficacité dans nombre d'états anémiques ne peut guère faire de doute : cet auteur, poursuivant des expérimentations sur l'action de l'arsenic sur le sang et les organes hématopoïétiques est parvenu aux conclusions suivantes :

a) L'administration d'une dose massive d'arsenic entraîne une déglobulisation rapide (globules rouges et blancs), et un état congestif extrêmement intense des organes hématopoïétiques, moelle, rate et ganglions.

b) L'intoxication aiguë, mais non mortelle, provoque une diminution du chiffre globulaire, suivie, si la dose est unique, d'une période de réparation sanguine.

Le plus souvent la rénovation globulaire dépasse le but et l'on note, au moment où elle est à son apogée, un taux

globulaire supérieur au chiffre initial, parfois de plus de un million. Puis le nombre des globules redescend à la normale.

Dans la moelle, les alvéoles graisseux sont diminués de diamètre ; toutes les cellules sont proliférées ; mononucléaires, globules rouges à noyau et myélocytes.

c) L'intoxication chronique s'accompagne de polyglobulie et, par l'intoxication arsenicale bénigne, Louis Bloch est parvenu à réaliser sur l'animal un tableau hématologique, se rapprochant, par les caractères cytologiques du sang, de celui de l'anémie pernicieuse à forme plastique.

Cliniquement, rappelons l'observation de P.-Emile Weil qui, par injections quotidiennes de liqueur de Fowler, modifiée suivant la formule de Hayem voit les globules s'élever en trois mois de 850.000 à 3.250.000.



TRAITEMENT PAR LES SÉRUMS ANTITOXIQUES

Depuis longtemps, dit Aguasse-Lafont, dans sa thèse, on emploie une méthode tout empirique de stimulation des organes hématopoïétiques : c'est la transfusion sanguine qui reparait maintenant sous la forme de sérothérapie antitoxique, avec une efficacité incontestable et scientifiquement établie.

Lorsqu'on injectait dans les veines d'un malade quelques centaines de grammes de sang d'un homme sain, ce n'est évidemment pas la faible quantité d'hémoglobine introduite dans cet organisme très appauvri, qui pouvait expliquer

les résurrections véritables que l'on avait parfois la surprise de constater.

Lorsque Ziemsssem, dans les cas où la transfusion était impossible, conseillait au Congrès de Rome en mars 1894 les injections sous-cutanées de sang non défibriné et remarquait avec surprise que l'amélioration était moins en rapport avec la quantité de sang injectée qu'avec la fréquence des injections, il s'étonnait d'un fait qui ne nous étonne plus aujourd'hui, dit Aguasse-Lafont, et sa méthode, qui, sans doute, rencontrait alors bien des incrédules, avait une valeur réelle que des recherches ultérieures devaient démontrer. Dans une série de travaux, Roger et Josué ont étudié l'action sur la moelle osseuse des injections sous-cutanées de sérum de lapin, de sérum de cheval, de sérum antitétanique et de sérum antidiphthérique. Besançon et Labbé, Simon, Metchnikoff, Carnot, P.-Emile Weil et bien d'autres ont repris cette étude, étendu le champ des recherches. On a même essayé, sans grand succès d'ailleurs, d'obtenir par inoculation aux animaux un sérum spécifique contre l'anémie pernicieuse. Il n'en reste pas moins que l'action des injections sous-cutanées des différents sérums sur l'hématopoïèse est manifeste et les conclusions expérimentales de Roger et Josué qui donnent la préférence au sérum antidiphthérique ont été récemment cliniquement démontrées. En effet, une communication de Rénon et Tixier à la Société médicale des Hôpitaux, mars 1906, montre qu'après avoir constaté l'inefficacité de l'arsenic, les auteurs obtinrent une amélioration légère par la radiothérapie : mais l'emploi de sérum antidiphthérique (14 injections de 20 centimètres cubes en deux mois et

demi), entraîna une ascension rapide du nombre des globules rouges, avec grande amélioration de l'état général : 1.315.000 globules montant à 2.545.000.

P.-Emile Weil parvient de son côté à monter de 592.000 à 1.350.000 globules.

*
* *

TRAITEMENT PAR LA RADIOTHÉRAPIE

H. Vaquez dans les *Archives générales de Médecine* (avril 1905), signale les effets heureux de la radiothérapie dans certaines anémies graves, marqués par l'accentuation très nette de la réaction myéloïde du sang.

L'observation de Rénon et Tixier, déjà citée, montre une amélioration notable du taux des hématies par les rayons X, après échec de l'arsenic.

8-29 octobre. — Arsenic : 1.090.000 tombant à 790.000.

29 octobre-19 novembre. — Radiothérapie : 790.000 montant à 920.000.

*
* *

TRAITEMENT PAR LA MOELLE OSSEUSE

Les premières tentatives sont assez éloignées. Fraser cite un malade ramené par la moelle osseuse en quelques semaines de 840.000 à 4.130.000 globules.

Ménétrier, Aubertin et Blach ont publié un cas très remarquable. 683.000 globules s'élevant du 22 décembre au 31 janvier à 3.000.000.

La moelle osseuse pourra être donnée, dit Aguasse-La-

font, par voie gastrique, à doses progressives de 40 à 100 grammes, crue, coupée ou écrasée dans un peu de bouillon tiède.

Si le malade montre trop de répugnance on peut s'adresser aux préparations que l'on trouve dans le commerce, d'un goût nullement désagréable et faciles à conserver. Enfin dans certains cas, on aura recours aux préparations injectables.

*
* *

Les différents traitements peuvent être employés seuls ou associés dans l'anémie à rechutes.

Leurs résultats, comme on le verra dans les observations qui suivent, sont des plus variables.

Dans chacune d'elles, un moment est arrivé à partir duquel aucune thérapeutique n'a eu de prise sur l'évolution de la maladie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Observation H. Vaquez et Laubry.

Société médicale des Hôpitaux, 13 juillet 1906.)

A. X..., quatorze ans.

Antécédents personnels. — Ne contiennent aucune particularité intéressante. Elle eut à un an une coqueluche légère ; plus tard, une rougeole sans gravité ; et, jusqu'en décembre 1903, date de ses premières règles, elle ne fit aucune maladie. Les règles s'installèrent sans souffrance, et apparurent à date assez fixe jusqu'au 1^{er} mars 1904, époque où elles cessèrent complètement, et qui marque le début des incidents qui précédèrent la maladie.

Histoire de la maladie. — Quelques jours auparavant, en effet, le 26 février 1904, l'enfant est prise de douleurs abdominales survenues assez brutalement, prédominant dans la fosse iliaque droite, s'accompagnant de vomissements et de constipation, et d'un léger mouvement fébrile. Le Dr Jalaguier, consulté, diagnostique une appendicite, fait transporter la malade à la maison de santé de la rue Blomet, et la soigne par le repos, un régime sévère, des applications locales de glace pendant plusieurs jours. La crise cède rapidement ; et c'est après un retour complet à la santé, près de deux mois de repos, qu

l'opération à froid est pratiquée, le 27 avril. Elle a lieu sans particularités opératoires, et sans complications. L'enfant reste soignée à la maison de santé jusqu'au 10 mai, est ensuite transportée chez ses parents, garde le repos au lit pendant quatre ou cinq jours, puis, peu à peu, tâche de reprendre sa vie habituelle. Mais, bien que la plaie opératoire fût complètement cicatrisée, que l'état local fût satisfaisant, la convalescence reste traînante, les forces sont longues à revenir, l'appétit demeure capricieux, la maigreur reste la même, et enfin se prononce une anémie marquée par une teinte pâle des téguments et une décoloration persistante des muqueuses.

Le 25 mai, on constate l'apparition assez insidieuse de petites taches purpuriques du volume d'une tête d'épingle, ne s'effaçant pas à la pression, disséminées irrégulièrement sur les membres supérieurs et inférieurs. Cette éruption se produit sans douleurs articulaires, sans altération plus profonde de l'état général. Mais celui-ci est toujours précaire, la fatigue extrême au moindre effort, la dyspnée et les palpitations en étant les principales manifestations. L'enfant n'a pas de fièvre. Elle peut se lever, marcher; on la conduit au professeur Hutinel, qui reconnaît l'existence du purpura, sans se prononcer immédiatement sur son étiologie, et qui donne un traitement à la fois reconstituant (viande crue) et antiscorbutique (jus de citron).

Le 28 mai, l'enfant s'alite définitivement, sa faiblesse est extrême, et la fièvre s'installe, annoncée par de petits frissons, et marquée par une élévation de la température, et une accélération du pouls (120), qui s'accusent de plus en plus *les jours suivants*, en même temps qu'apparaissent des phénomènes plus inquiétants. L'anémie devient, en effet, très intense: les muqueuses sont complètement décolorées, la face d'une pâleur

circuse, les extrémités toujours froides, un état syncopal presque continu, l'impossibilité de faire dans son lit le moindre effort sans avoir une crise dyspnéique intense. L'appétit est nul ; l'état nauséeux survenant sans cesse, et à l'occasion de toute tentative alimentaire ; à cette complète anorexie s'ajoutent des crises fatigantes, consistant en vomissements aqueux, puis biliaires, en selles diarrhéiques, plus fréquentes qu'abondantes, non sanglantes, mais fétides et recouvertes de débris muco-glaireux, et amenant une légère et fugitive cyanose de la face, avec petites poussées sudorales.

Sur le fond pâle des gencives tranchent une sertissure et un piqueté purpuriques, et des traces d'hémorragies répétées, mais, avec le purpura cutané qui, loin de disparaître, s'est notablement accentué, ce sont là toutes les hémorragies à noter. La langue est blanche, humide, rouge sur les bords, le ventre notablement ballonné.

La rate est hypertrophiée, accessible à la percussion et à la palpation. Elle mesure 7 à 8 centimètres dans un grand axe légèrement oblique par rapport à la ligne axillaire, et est assez facilement accroché au niveau de l'hypochondre gauche.

Le foie est grossi ; sa matité commençant légèrement au-dessous du mamelon, déborde de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes.

Le cœur est rapide, uniformément, le nombre des pulsations oscillant entre 140 et 150. Il présente à ce moment des souffles dans la région de la pointe, assez intenses pour faire songer à la possibilité d'une endocardite infectieuse (?).

La sonorité thoracique est normale, en avant et en arrière, sauf au niveau de la région interscapulo-humérale, au voisinage des fosses sus-épineuses. A cet endroit, on perçoit un souffle

profond intense, plus marqué à gauche qu'à droite, sans modification de la voix, sans pectoriloque aphone. La coexistence de ce signe avec une toux sèche, fréquente, pénible et quinteuse, les fait attribuer à une adénopathie trachéo bronchique.

En présence de cet état anémique, coïncidant avec des phénomènes très nets d'infection intestinale, on institue le traitement suivant : purgatifs légers à l'huile de ricin, tous les deux jours, lavages d'intestin à l'aide d'une solution de sérum physiologique, application continue de glace sur l'abdomen et la région précordiale, soins particuliers de la bouche et des gencives, lavée à l'eau oxygénée, et touchées légèrement à l'aide d'une solution d'adrénaline.

5 juin. — Le lavage d'intestin ramène un gros caillot sanglant, et malgré la suspension des purgatifs et des lavages, les selles présentent continuellement, pendant près de trois semaines, du 5 au 24 juin, soit des hémorragies assez considérables se traduisant par la présence de sang rutilant et de caillots de toutes dimensions, mais moins volumineux que le premier constaté, soit par des mélena moins abondants, fétides, non diarrhéiques, de couleur très foncée, presque noire, semblable, disent les parents, à celle du boudin. Dès débris muco-membraneux, quelquefois de larges lambeaux épithéliaux, sont expulsés avec chaque selle. Pendant cette période, la température s'élève, oscillant autour de 38°5 et 39 degrés, avec irrégularités et chutes qui semblent correspondre aux petites débâcles muco-glaireuses et hémorragiques. Le traitement reste le même. Aux purgatifs, on substitue une potion au chlorure de calcium, et on essaie d'alimenter la malade et de lutter contre l'état nauséux et les vomissements qui persistent, à l'aide de petites doses répétées de lait d'ânesse, auquel on ajoute, malgré la

fièvre, de petites bouillies, des crèmes, du jus de viande, du suc de viande, etc.

C'est à ce moment que sont pratiqués, pour la première fois, les examens du sang (18 juin), et qu'en raison des altérations leucocytaires constatées, et tout en hésitant sur la nature exacte de l'affection, on porte le diagnostic de leucémie aiguë, développée à l'occasion d'une infection digestive.

Du 18 juin au 11 juillet.— Les phénomènes intestinaux semblent s'apaiser peu à peu, bien que les selles restent toujours fétides et glaireuses. Mais les hémorragies s'atténuent et disparaissent. Cependant, l'état général s'aggrave, marqué par la persistance de la fièvre et les progrès de l'anémie. Ceux-ci se font sentir par de véritables crises, faisant suite presque immédiatement à une élévation de température intense et passagère (un ou deux jours), et laissant l'enfant plus pâle et plus abattue.

C'est à la suite d'une de ces crises, le 11 juillet, que nous avons de nouveau l'occasion de l'examiner. Nous la trouvons presque exsangue, les téguments d'une couleur de cire, d'un blanc légèrement jaunâtre, la sclérotique presque subictérique, les lèvres et les conjonctives entièrement décolorées. La maigreur est extrême, un véritable état cachectique. D'ailleurs, contrastant avec la dénutrition complète des membres inférieurs, avec état de sécheresse des téguments décolorés, on note une infiltration malléolaire du dos du pied assez considérable. Les mouvements sont pénibles, laissant après eux, quelque légers soient-ils, une sensation de fatigue. Il n'y a pas de véritables douleurs au niveau des muscles, des téguments et des extrémités osseuses. L'intelligence est d'ailleurs parfaitement conservée : l'enfant s'intéresse à l'exploration qu'on pratique, aux

examens de sang dont elle est l'objet, et répond parfaitement aux questions qu'on lui adresse.

La langue est saburrale et humide, les gencives présentent encore quelques points purpuriques, et un petit liseré rougeâtre au niveau de la sertissure dentaire ; la gorge est saine, mais complètement décolorée. Le ventre, légèrement ballonné, est souple à la palpation, et ne présente, ni dans les hypocondres, ni dans les fosses iliaques, aucun point particulièrement douloureux.

La rate offre un tracé de percussion qui la montre assez volumineuse, mais ne dépasse pas le rebord costal inférieur.

Le foie déborde les fausses-côtes d'un travers de doigt. Il n'est pas douloureux.

La dyspnée est marquée et paraît un des phénomènes prédominants. L'enfant étouffe, même au repos, et cette crainte d'asphyxie, presque angoissante, s'exagère après le moindre mouvement dans le lit, de même après chaque réponse un peu longue. Mais à l'examen du thorax, on ne trouve ni à la percussion, ni à l'auscultation, de symptômes dignes d'être notés. La respiration est puérile, presque soufflante, au niveau de l'espace interscapulo-vertébral, aussi bien à droite qu'à gauche, mais il n'y a pas là de souffle à proprement parler.

Le cœur est rapide, mais sa matité n'est pas modifiée. A l'auscultation, on perçoit, dans toute la région précordiale, des bruits de souffle, qui semblent avoir leur maximum dans la région pré-infundibulaire et sus-apexienne, mésosystoliques, et d'une intensité telle, que, ne seraient-ce les conditions dans lesquelles ils se produisent, leur siège, leur moment, on les prendrait volontiers pour des souffles organiques. Ils se perçoivent, d'ailleurs, à une distance assez grande de leur foyer

maximum, mais sont faiblement entendus sous l'aisselle. L'auscultation des jugulaires donne un bruit de rouet continu.

En présence de cet état général qui fait porter un pronostic fatal et à brève échéance, étant donnée l'inefficacité des médications employées jusqu'ici, et après avoir porté le diagnostic d'anémie pernicieuse, nous conseillons, outre les tentatives d'alimentation faites jusqu'ici, l'usage de préparations arsenicales sous forme d'injections sous-cutanées de cacodylate de soude, les injections de sérum, et enfin l'usage méthodique de la radiothérapie.

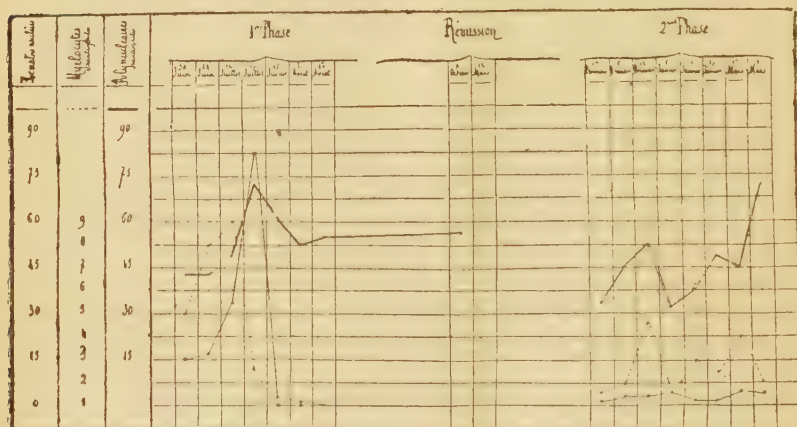
Du 11 au 28 juillet.—Les applications radiothérapiques sont pratiquées régulièrement sous la direction de M. Bécclère, sur la rate (11 juillet), sur la rate et le foie (16 juillet), sur le sternum et les épiphyses voisines des articulations du coude et du genou (19 juillet), sur le sternum et les épiphyses du coude, du genou, du poignet, des chevilles, sur le foie et l'intestin (23 et 25 juillet), sur les épiphyses osseuses et le thorax (28 juillet).

Ces applications sont bien supportées, sans douleur, sans fatigue, sans agitation consécutives. Chacune d'entre elles est suivie d'une chute de température qui se relève notablement après la première application, un peu moins après la deuxième, oscille au-dessous de 38 degrés après les autres applications. Parallèlement à cet abaissement on note une amélioration assez notable, quoique lente, de l'état général, se traduisant par une tolérance plus grande pour les aliments même solides (blanc de poulet et purée de pommes de terre), une dyspnée moins accusée, une disparition des nausées et de phénomènes anémiques (mouches volantes, amaurose, bourdonnements d'oreille), enfin

des modifications sanguines notables que nous donnons d'autre part.

Mais la faiblesse n'en reste pas moins très grande, l'amaigrissement profond, et des traces de muguet sont observées le 30 juillet sur les gencives, la langue et le fond de la gorge. Les souffles cardio-vasculaires persistent aussi intenses.

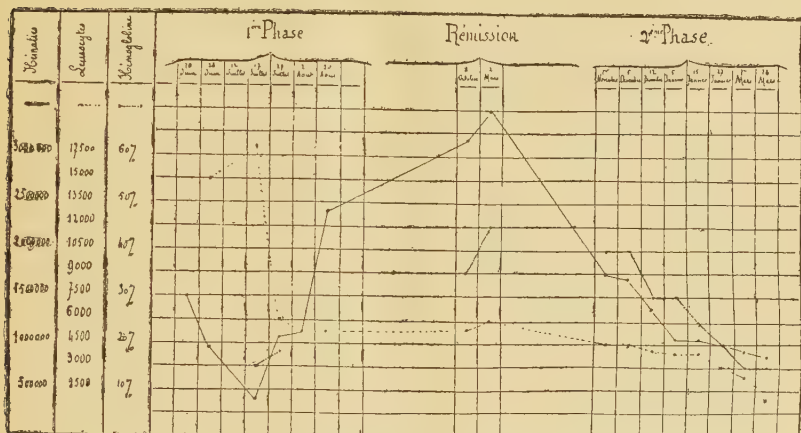
31 juillet. — Dans la nuit apparaissent quelques symptômes d'agitation, d'insomnie, avec une certaine incohérence dans les idées et dans les paroles, coïncidant avec une légère exacerbation de la température. Néanmoins, le 1^{er} août, avec quelque difficulté, on pratique une nouvelle et dernière séance de radiothérapie sur les épiphyses. A la suite de cette séance éclatent des symptômes nerveux qui consistent en phénomènes moteurs d'excitation (la malade s'agitant continuellement dans son lit, où elle n'est maintenue qu'avec peine, sans cepen-



Courbe des hématies nucléées, des myélocytes et des leucocytes polynucléaires neutrophiles.

dant qu'on note ni convulsion, ni contracture), et en un délire continuel dominant toute la scène. Ce délire semble avoir

pour point de départ des hallucinations visuelles et auditives terribles, auxquelles elle répond par des phrases, des mots sans suite, et bientôt par des onomatopées sans signification. Il est possible cependant d'y saisir l'obsession constante de sa situation grave, la crainte d'une mort prochaine et des images qui s'y rattachent, squelettes, tombeaux, et surtout la phobie des appa-



Courbe des hématies, des leucocytes et de l'hémoglobine.

reils radiothérapiques. A ces hallucinations se joignent des illusions non moins pénibles : objets, personnes, parents, sœur de charité sont, pour la jeune malade, des prétextes d'interprétations délirantes qu'elle traduit par des gestes et des attitudes de véritable tragédienne.

A ce délire s'ajoute une hyperesthésie généralisée qui s'accuse par une céphalalgie continue avec exacerbation lui arrachant des cris et la détournant de temps en temps de son délire, des phénomènes douloureux et paresthésiques du côté des membres et des articulations, lui donnant l'impression de « cotons » circulant sous la peau ; hallucinations sensorielles. L'état géné-

ral est parallèlement modifié : la peau est brûlante, le pouls rapide, la langue plutôt sèche, recouverte de muguet ; la température paraît élevée, mais à cause de l'agitation, de l'hyperesthésie, il est impossible d'appliquer et de maintenir le thermomètre.

Nous avons l'occasion d'observer la malade en plein délire et de noter tous ces phénomènes nerveux, mais malgré l'appareil pénible de la scène à laquelle nous assistons, nous n'avons pas l'impression d'une situation plus grave que celle à laquelle nous avons précédemment assisté. Sans mettre d'étiquette fixe sur le délire, nous sommes frappés de l'étrangeté de certaines des attitudes de notre petite malade ; tout en songeant à la possibilité d'un délire toxique, nous pensons à l'éventualité de phénomènes hystériques ou surajoutés à l'affection primitive.

Nous prescrivons les bains froids et la suppression de toute thérapeutique.

Les phénomènes persistent sans changement et sans que la malade à un moment donné, jour ou nuit, retrouve un instant de calme. Un seul bain froid a pu être pris et encore incomplètement : malgré sa faiblesse extrême la petite malade a déployé un tel effort musculaire qu'il est impossible de la maintenir plus de quelques minutes dans la baignoire, et que d'elle-même elle regagne son lit où elle demeure en proie à la même agitation.

On prescrit alors des enveloppements au drap mouillé et des lavements au chloral et au bromure de potassium.

4 août. — Les phénomènes d'hyperesthésie articulaire disparaissent ; la malade se laisse toucher et explorer et on ne peut alors constater aucune modification dans la réflexivité muscu-

laire ou cutanée. Le délire persiste toujours, mais plus calme : ce sont des phrases sans suite et sans logique, des mots incohérents, mais traduisant toujours des idées tristes et lugubres.

Il est possible en même temps de prendre le pouls et la température. Celle-ci est normale, le pouls se maintenant au voisinage de 100 pulsations par minute.

La langue est bonne quoique un peu saburrale : le foie déborde de un ou deux travers de doigt les fausses côtes, il est un peu douloureux à la pression et à la palpation.

Les urines n'offrent rien d'anormal ni en quantité, ni dans leur composition.

Traitement. — Régime lacté exclusif et enveloppements mouillés.

9 août. — L'enfant retrouve le sommeil. Elle passe une nuit calme, sans le secours d'aucun hypnotique.

A partir de cette date : le délire devient de plus en plus calme et intermittent ; les idées perdent de leur obscurité et de leur confusion et, au bout d'une quinzaine de jours, l'enfant a recouvré une lucidité parfaite. Cette période est marquée également par une amélioration lente, mais progressive et régulière, de l'état général. Tout en restant strictement au régime lacté, l'appétit réapparaît, les prises de lait sont plus fréquentes et abondantes, bien tolérées ; les selles sont normales et régulières, les forces reviennent peu à peu, la dyspnée disparaît et avec elle les grands phénomènes anémiques.

L'enfant commence dès lors une convalescence régulière, interrompue cependant à quelques reprises par des phénomènes de purpura (points purpuriques généralisés, prédominance aux membres inférieurs, hémorragies gingivales, tendance marquée aux épistaxis). Ces phénomènes ou bien reviennent dès qu'on essaie de lever la petite malade et de lui faire quitter sa chaise longue, ou bien coïncideraient, d'après les parents, avec des tentatives d'alimentation carnée.

Dans toute cette période, d'ailleurs, les examens du sang donnent des résultats satisfaisants.

Octobre à mars. — Les phénomènes purpuriques se sont progressivement atténués. Néanmoins, de temps en temps, la malade a un petit piqueté hémorragique des gencives, mais qui ne semble compromettre en rien la marche normale de la convalescence.

En mars. — La malade vient à notre consultation. Elle marche et supporte la fatigue, mais reste pâle, a ses muqueuses décolorées. L'examen du sang ne révélant rien d'anormal qu'une faiblesse du taux de l'hémoglobine, nous ne nous opposons pas à son départ pour un climat d'altitude faible. La malade y fait un séjour de trois semaines à un mois. Elle en revient sans amélioration, mais aussi sans aucun symptôme alarmant.

Septembre. — Quelques petits troubles digestifs, diarrhéiques et quelques taches purpuriques qui réapparaissent alarment les parents. Ces phénomènes sont d'abord fugaces, légers, puis se précisent vers le 15 octobre, époque à laquelle nous sommes à nouveau consultés et où nous retrouvons les symptômes du début : petites ecchymoses gingivales, piqueté discret des cuisses, plus marqué aux jambes, coexistant avec une pâleur cireuse et des troubles fonctionnels d'anémie. Nous conseillons le

repos, et, le 1^{er} novembre, une numération globulaire venait confirmer la reprise que nous avions diagnostiquée.

De novembre à mars. — La maladie s'est déroulée avec des phénomènes identiques à ceux qui ont marqué la première atteinte et que nous avons largement et minutieusement décrits.

Au point de vue fonctionnel : mêmes troubles digestifs avec selles muco-membraneuses sanglantes, sans vomissements, même faiblesse, même oppression au moindre effort.

Au point de vue objectif, aucun signe perceptible de l'anémie, avec une pâleur cireuse de la peau et des téguments et des souffles cardio-vasculaires moins prononcés cependant qu'on aurait pu s'y attendre.

Les tentatives thérapeutiques les plus diverses ont été essayées : arsenic sous forme de liqueur de Fowler, radiothérapie, opothérapie médullaire, désinfection intestinale, bouillons de bacilles paralactiques. Aucune n'a donné de résultat, malgré les modifications que les dernières paraissaient momentanément avoir apportées à l'état du tube digestif.

La malade meurt le 25 mars, sans avoir présenté aucun autre phénomène et dans un état de lucidité parfaite.

OBSERVATION II

(Observation inédite due à l'obligeance de
P.-Emile Weil, 1908.)

M^{me} B..., quarante-deux ans, nous est adressée fin avril 1907 par un confrère de Nice qui lui a donné ses soins pendant tout l'hiver.

Cette malade, dont la dentition est d'ailleurs en mauvais état, a souffert pendant des années, de troubles dyspeptiques. Ayant vécu longtemps en voyage et à l'hôtel, elle se nourrissait de façon défectueuse.

Pas de grandes maladies dans l'enfance.

Réglée assez tard, il semble qu'elle ait été chlorotique. Les règles courtes étaient assez régulières.

Vers la fin de décembre 1906 M^{me} B... a commencé à présenter de grands troubles digestifs, caractérisés par une inappétence totale, par des digestions lentes, des vomissements alimentaires fréquents, de la diarrhée abondante. En même temps des symptômes anémiques faisaient leur apparition : pâleur cireuse des téguments et des muqueuses, faiblesse du pouls, palpitations, œdème des malléoles, etc.

On pense un moment au diagnostic de cancer de l'estomac, pour s'arrêter enfin à celui d'anémie grave, confirmée par un examen du sang.

En avril 1907, on trouva 750.000 globules rouges par millimètre cube.

Le 29 avril, la malade rentre à Paris, exténuée de son retour en chemin de fer.

Au premier examen on trouve une femme d'une pâleur extrême, dont le tube digestif ne supporte rien, qui a une diarrhée incoercible. On ne trouve rien à l'auscultation du poulmon. Le cœur bat 120 fois par minute. L'auscultation montre des souffles anémiques. Le pouls est mou et hypotendu. Le foie ne déborde pas les fausses côtes. Il n'y a point d'hypertrophie splénique. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Règles courtes, mais conservées, extrêmement pâles.

La température irrégulière oscille entre 38 et 40 degrés.

La malade a du délire de parole et d'action ; à plusieurs reprises, elle veut s'échapper de son lit. Sortie de sa crise elle a complètement perdu le souvenir de la première semaine de sa rentrée.

L'examen des matières fécales, qui s'imposait d'autant plus que la malade était originaire de Genève — pays où le botriocéphale cause fréquemment de tels états — s'est montré complètement négatif.

On admet donc le diagnostic d'anémie pernicieuse protopathique, en l'absence de toute cause pathogénique constatable.

Examen du 1^{er} mai :

Globules rouges.....	592.000
Hémoglobine.....	0,18
Valeur globulaire.....	1,52
Globules blancs.....	3.000
Polynucléaires.....	72
Mononucléaires.....	22
Macrophages.....	6

Pas d'éosinophiles, pas de myélocytes, pas de globules rouges nucléés, peut-être un mégaloblaste.

Grande macrocytose, pas de poikilocytose, pas de basophiles.

Globules très chargés d'hémoglobine.

Anaplastique pernicieuse.

3 mai. — On injecte 20 centimètres cubes de sérum de lapin saigné.

6 mai. — Nouvel examen (trois jours après l'injection du sérum de Carnot):

Globules rouges.....	850.000
Hémoglobine.....	0,14
Valeur globulaire.....	1,43

L'état général s'améliore. Le tube digestif devient plus tolérant. La diarrhée cesse.

13 mai. — Troisième examen (dix jours après injection du sérum de Carnot):

Globules rouges.....	850.000
Hémoglobine.....	0,22
Valeur globulaire.....	1,29
Globules blancs.....	3.800

1 o/o d'hématies nucléées.

Polynucléaires.....	72
Mononucléaires.....	22
Macrophages.....	3,5
Eosinophiles.....	1,5
Cellules nucléées.....	1

21 mai. — Quatrième examen.

Globules rouges.....	920.000
Globules blancs.....	1.600
Hémoglobine.....	0,25

Même sang histologique.

L'amélioration de l'état général s'accroît. Le visage devient plus coloré.

La première injection ayant donné tout son effet, on réinjecte 20 centimètres cubes le 22 mai.

30 mai. — Cinquième examen qui montre une nouvelle amélioration.

Globules rouges.....	1.210.000
Globules blancs.....	3.000
Hémoglobine.....	0,40
Valeur globulaire.....	1,65
Polynucléaires.....	61
Mononucléaires.....	27
Macrophages.....	10
Eosinophiles.....	2

10 juin. — Sixième examen :

Globules rouges.....	1.350.000
Globules blancs.....	2.000
Hémoglobine.....	0,43
Valeur globulaire.....	1,78
Polynucléaires.....	37
Mononucléaires.....	47
Macrophages.....	15
Eosinophiles.....	1

L'amélioration jusqu'à ce jour a été progressive, mais en somme minime du côté du sang. L'état des fonctions digestives est très amélioré. La malade supporte le képhir, le lait coupé, le potage, la confiture, le plasma musculaire. On commence alors un traitement arsenical par voie digestive. On l'administre par 10 gouttes de liqueur de Fowler pour monter à 25 gouttes, puis descendre peu à peu.

Il se produit, dans l'état de la malade, une transformation

extraordinaire, tant au point de vue clinique que dans l'état sanguin. En particulier la malade, qui avait des crises de dyspnée, peut arriver à se passer d'oxygène, dont elle faisait une consommation journalière considérable.

21 juin. — Septième examen :

Globules rouges.....	2.265.000
Globules blancs.....	2.000
Hémoglobine.....	0,50
Valeur globulaire.....	1,1
Polynucléaires.....	55
Mononucléaires.....	32
Macrophages.....	10
Eosinophiles.....	3

Nombreux petits globules rouges. Hématoblastes. Pas de globules rouges nucléés.

1^{er} juillet. — Le traitement arsenical est terminé. Huitième examen.

Globules rouges.....	2.400.000
Hémoglobine.....	0,62
Valeur globulaire.....	1,31

Sang peu anémique, pas de globules rouges nucléés.

On pratique alors le traitement ferrugineux qui n'amène aucun résultat.

8 juillet. — Après sept jours de ferroplasma. Neuvième examen.

Globules rouges.....	2.280.000
Hémoglobine.....	0,60
Valeur globulaire.....	1,31

18 juillet. — On pratique une injection de 20 centimètres cubes de sérum de Carnot, qui relève encore légèrement le nombre des globules.

25 juillet. — Dixième examen, sept jours après l'injection.

Globules rouges.....	2.880.000
Globules blancs.....	3.800
Hémoglobine.....	0,70
Valeur globulaire.....	1,21
Polynucléaires.....	70
Mononucléaires.....	20
Macrophages.....	8
Eosinophiles.....	2

En août, la reprise du traitement arsenical, l'administration de moelle osseuse permettent de garder l'état acquis, qui persiste sans amélioration clinique ni hématique.

10 septembre. — Onzième examen.

Globules rouges.....	2.750.000
Globules blancs.....	1.800
Hémoglobine.....	0,70
Valeur globulaire.....	1,27
Polynucléaires.....	60
Mononucléaires.....	28
Eosinophiles.....	2
Macrophages.....	10

Le sang conserve les mêmes caractères.

Vers la fin de septembre la malade est plutôt un peu moins

bien. En particulier l'appétit faiblit. Les digestions sont plus pénibles.

On revient de nouveau au traitement de Carnot sous une forme un peu différente, qui consiste à administrer quelques cachets de moelle osseuse de lapin saigné au lieu d'injection de sérum.

Cependant huit jours après on constate une diminution du nombre des globules rouges.

2 octobre. — Douzième examen :

Globules rouges.....	2.170.000
Hémoglobine.....	0,55
Valeur globulaire.....	1,26
Globules blancs.....	2.400
Polynucléaires.....	68
Mononucléaires.....	23
Eosinophiles	2
Macrophages	7

Sans qu'on puisse l'empêcher, et malgré des injections de liqueur de Fowler modifiée par Hayem, la déglobulisation se poursuit très rapide pendant le mois d'octobre. Les troubles digestifs s'accroissent, la dyspnée disparaît ; l'état fébrile survient de nouveau. La malade a, comme lors de sa première attaque, des idées noires. Quelquefois du délire tranquille.

15 octobre. — Treizième examen :

Globules rouges.....	1.680.000
Hémoglobine.....	0,35
Valeur globulaire.....	1,03

Sang anémique, pas de globules rouges nucléés.

Vers la fin d'octobre se montre pour la première fois une épistaxis assez importante ; une injection sous-cutanée donne naissance à une hématome et à une hémorragie par l'orifice de la piqûre. Les gencives sont fongueuses et saignent facilement.

L'examen du sang, pratiqué le 8 novembre, montre une déglobulisation extrême.

8 novembre. — Quatorzième examen :

Globules rouges.....	420.000
Hémoglobine.....	0,15
Valeur globulaire.....	1,78

Pas de myélocytes, pas de globules rouges nucléés.

15 novembre. — La malade meurt, après avoir gardé sa connaissance jusque vingt-quatre heures avant sa mort, sans qu'aucun phénomène nouveau n'apparaisse.

OBSERVATION III (Inédite)

(Due à l'obligeance de P.-Emile Weil, 1908.)

M^{me} R..., âgée de trente-huit ans, mère de deux enfants bien portants.

Antécédents héréditaires. — Peu importants. Père mort d'apoplexie. Mère a succombé à une tuberculose pulmonaire ayant évolué lentement.

A eu une sœur morte de tuberculose pulmonaire vers l'âge de vingt-cinq ans ; deux frères atteints tous deux de luxation congénitale de la hanche : l'un est vivant et bien portant ;

l'autre, qui était diabétique, est mort subitement pendant la maladie de sa sœur, à l'âge de soixante ans.

Notre malade a été bien portante pendant toute sa jeunesse. Elle n'a pas fait de chlorose. Les règles se sont établies normalement.

Vers l'âge de vingt ans, un ictère probablement catarrhal, évolue en un mois environ. Mariée vers l'âge de trente ans, M^{me} R..., sans être malade et sans s'être alitée, avait une santé relativement faible. Elle semblait épuisée par ses deux grossesses, les soins de son ménage, l'éducation de ses enfants.

Vers la fin de 1903, ses forces déclinent ; elle était toujours fatiguée, restait volontiers sur sa chaise longue ; les fonctions digestives étaient médiocres ; l'inappétence surtout était très accentuée ; plus tard seulement la malade présenta de temps en temps de la diarrhée ou des vomissements.

Février 1904. — Lors de notre premier examen, nous sommes frappé par la pâleur subictérique que présente la malade, et la constatation de la valeur globulaire élevée chez une malade atteinte d'une anémie dont la cause n'apparaît pas bien nous fait poser un pronostic grave :

L'examen général ne nous montre pas de lésions cardiaques, en dehors des signes anémiques habituels. Aucune lésion pulmonaire ; pas de tuberculose. Pas de cancer de l'estomac. L'examen des matières fécales, pratiqué à l'Institut Pasteur, ne révèle pas la présence d'helminthes, ni d'œufs de parasites. Rien à noter du côté de la rate. Le foie ne déborde pas les fausses côtes. Les règles sont pâles, courtes, très irrégulières.

L'examen du sang donne les renseignements suivants (6 fév. 1904):

Globules rouges	2.150.000
Globules blancs.....	5.400
Hémoglobine	0,55
Valeur globulaire.....	1,23
Polynucléaires	74
Mononucléaires	30
Macrophages.....	5
Eosinophiles.....	1

Vu 1 à 2 hématies nucléées, et les lésions anémiques habituelles.

Grâce au repos complet au lit, à une alimentation très surveillée et méthodique, on obtient de l'amélioration comme le démontre un examen pratiqué le 2 mai 1904. Cependant la valeur globulaire reste élevée : 1,48.

Globules rouges.....	2.700.000
Globules blancs.....	18.000
Hémoglobine.....	80
Polynucléaires.....	78
Mononucléaires	15
Macrophages.....	6
Eosinophiles	1

Grands globules rouges très colorés. Pas de globules rouges nucléés. Peu d'hématoblastes.

La malade part à la campagne. Elle reste toute la journée sur sa chaise-longue. L'amélioration de sa santé et de ses fonctions digestives est réelle.

Plus tard le malade présente une crise hémolytique certaine et notable, comme le démontre l'examen du sang du 19 décembre 1904.

Globules rouges.....	850.000
Globules blancs.....	2.300
Polynucléaires.....	70,5
Monononucéaires.....	25
Gros mononucéaires.....	4
Cellules de Turk.....	0,5

7 0/0 de globules rouges nucléés (2 normoblastes, 2 normo en karyokinèse, 2 métrocytes, 1 mégalo-blaste).

Polychromatophilie, poikilocytose.

L'hémoglobine et la valeur globulaire n'ont pas été évaluées. Nous faisons pratiquer à ce moment des injections quotidiennes de liqueur de Fowler, suivant la formule d'Hayem, à doses progressives. L'état général s'améliore, ainsi que les fonctions digestives. L'examen du sang pratiqué le 25 mars donne les résultats suivants : il faut y remarquer le chiffre élevé des globules rouges 3.250.000 et la diminution de la valeur globulaire tombée à 1,07.

Globules rouges.....	3.250.000
Globules blancs.....	4.400
Hémoglobine.....	70
Valeur globulaire.....	1,07
Polynucléaires.....	73
Mononucéaires.....	22
Macrophages.....	3
Eosinophiles.....	2

Pas d'hématies nucléées, lésions anémiques. Nombreux globules plus gros que normalement.

Examen du sang. — 20 juillet 1905.

Globules rouges.....	2.285.000
Globules blancs.....	2.800
Hémoglobine.....	0,70
Valeur globulaire.....	1,53

Polychromatophilie, poïkilocytose

Sur lame : 1 globule rouge normoblastique et 1 cellule de Turk.

Polynucléaires.....	72,5
Mononucléaires.....	21
Macrophages.....	5
Eosinophiles.....	0,5
Polybasophile....	1

Amélioration persiste, mais l'état général est cependant précaire, le malade a toujours le teint jaune. Selles peu colorées par moments, l'appétit est médiocre.

La malade part tous les ans à la campagne où son état semble amélioré légèrement, mais vers le mois d'août son fils contracte une fièvre typhoïde grave avec hyperthermie pendant plus de deux mois. Notre malade trouve alors dans son système nerveux une énergie suffisante pour le soigner jour et nuit pendant toute cette période. L'enfant guérit, mais sa mère doit s'aliter aussitôt et elle restera désormais couchée.

Les fonctions digestives sont tout à fait médiocres, elles s'accompagnent de diarrhée et de fièvre, et l'on se demande si

M^{me} R... n'a pas, à son tour, la fièvre typhoïde. Le séro-diagnostic est négatif.

Mais bientôt ses forces déclinent. L'inappétence devient absolue. La diarrhée se montre profuse. On voit survenir quelques hémorragies, des épistaxis.

Pendant ce temps, la malade maigrit, sa pâleur augmente : la teinte jaunâtre cholémique des téguments et des conjonctives s'accuse de plus en plus.

L'examen du sang pratiqué le 15 mai 1906 montre une rechute d'anémie grave 750.000 globules rouges et une valeur globulaire : 1,33.

Globules rouges.....	750.000
Globules blancs.....	900
Hémoglobine.....	0,20
Valeur globulaire.....	1,33
Polynucléaires.	
Mononucléaires.	

Globules rouges nucléés : 4 pour 100 leucocytes. (2 normoblastes ; 2 mégaloblastes).

La malade succombe aux progrès de la maladie, sans qu'aucune thérapeutique agisse sur les phénomènes pathologiques, dans le cours du mois de juin.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé il s'agit dans ce cas d'une anémie pernicieuse de cause inconnue, dont l'évolution clinique se fit sous forme paroxystique et se termina dans l'espace d'un an. Les deux premières crises hémolytiques furent enrayées grâce à une thérapeutique efficace, semble-t-il, dans l'espèce : les injections

arsenicales. Mais une dernière survint à la suite d'émotions et de surmenage nerveux, beaucoup plus intense et rapide que les précédentes et qui, cette fois, ne put être enrayée.

OBSERVATION IV

(Aubertin. — *Soc. médicale des Hôp.*, avril 1905.)

Anémie cryptogénétique à forte réaction myéloïde. — Opothérapie médullaire. — Amélioration rapide. — Rechute mortelle cinq mois après. — Moelle rouge.

Marie D..., quarante et un ans, ménagère, entre le 22 décembre 1905 dans notre service à l'hôpital Tenon, pour faiblesse générale, anémie et œdèmes.

Du côté des antécédents familiaux, rien de notable : père mort d'accident ; mère, d'hémorragie cérébrale ; un frère et une sœur bien portants.

Rougeole et scarlatine dans l'enfance. Formée à quinze ans, la malade a toujours été bien réglée.

Elle a eu deux enfants morts en bas âge, une fausse couche et un enfant mort-né. On ne relève cependant aucun antécédent syphilitique net. Il y a dix ans, fièvre typhoïde de moyenne intensité, suivie d'une convalescence sans incidents. Depuis lors et jusqu'à la maladie actuelle, bonne santé habituelle.

Pas de chlorose dans la jeunesse.

La malade a commencé à pâlir il y a cinq mois environ. Depuis ce moment les règles ont disparu pour ne plus se reproduire qu'une fois et très faiblement, il y a trois mois.

En même temps les forces déclinaient rapidement.

La malade fut bientôt hors d'état de quitter la chambre, puis le lit. Il y a un mois environ, apparut de l'œdème, d'abord au niveau des régions permalléolaires, puis aux cuisses, au tronc, à la face et aux membres supérieurs. En même temps, survenait une dyspnée croissante, rendant le moindre mouvement extrêmement pénible.

Cependant les fonctions digestives s'altéraient. L'appétit disparaissait progressivement sans qu'on puisse d'ailleurs noter à aucun moment d'anorexie élective.

Depuis quelques semaines des vomissements sont apparus, alimentaires le plus souvent, parfois muqueux, souvent teintés de bile, survenant du reste assez régulièrement tous les deux ou trois jours. D'après les réponses, d'ailleurs, très imprécises de la malade, ils n'auraient jamais contenu de sang, ni de débris noirâtres pouvant être interprétés dans ce sens.

Depuis quelques mois, diarrhée assez intense.

Il s'agit d'une femme de petite taille, amaigrie et d'aspect assez chétif. Lorsqu'on l'examine, l'attention est immédiatement attirée par son teint, qui fait penser de suite à une anémie extrême. La peau est d'une pâleur cireuse, tirant légèrement sur le jaune, sans que toutefois il existe de subictère ni, à proprement parler, de teinte jaune paille. Les muqueuses bucco-pharyngée et conjonctivale sont complètement décolorées. La langue absolument blanche est cependant dépourvue d'enduits, et sans apparence saburrale.

L'œdème sans être très intense est à peu près généralisé. Il est surtout accusé aux malléoles, à la face interne des cuisses, au dos des mains, aux paupières ; mais le tronc n'en est pas indemne, ainsi qu'en témoigne la trace laissée par les plis des vêtements et des draps.

L'estomac ne descend pas au-dessous de l'ombilic, il ne clapote pas à jeun. La palpation ne révèle ni tumeur, ni ondes de contraction ; elle ne provoque par de douleur. Le ventre n'est ni ballonné ni rétracté. Il n'y a pas d'épanchement ascitique.

La matité splénique est perceptible à la percussion sur une étendue de 6 centimètres à peu près ; la rate n'est pas sensible, à la palpation, foie de volume normal. Pas de ganglions perceptibles en aucun point du corps. Il existe une diarrhée assez intense, fétide, sans caractères spéciaux.

Du côté de l'appareil respiratoire, malgré la dyspnée notable, dont nous avons déjà parlé (30 respirations à la minute), l'examen ne révèle que quelques râles de bronchites sans importance.

Le cœur bat à 92. Les bruits sont un peu sourds. A la pointe un souffle systolique, doux, étalé, ne se propageant pas dans l'aisselle, inorganique vraisemblablement de nature anémique. Aux jugulaires, pas de souffle continu.

Pouls petit, mou, régulier. Tension artérielle : 16 au sphygmomanomètre de Potain.

Réflexes légèrement exagérés. Rien à noter du côté des organes des sens.

La malade semble dans un état d'extrême cachexie. Outre les phénomènes objectifs déjà notés : anémie, œdème, on remarque chez elle une prostration très marquée. Elle reste étendue, ou plutôt assise dans son lit sans parler, dans une immobilité presque absolue. En outre elle présente un état mental assez spécial. Défiante, presque hostile, elle répond aux questions avec humeur et mauvaise volonté, elle se dérobe à

l'examen ; elle pleure fréquemment. Elle se rend du reste parfaitement compte de la gravité de son état.

Notons enfin que la température est relativement élevée, 38 8 le matin, 39°6 le soir, sans que rien dans l'examen des organes permette d'invoquer, pour expliquer la fièvre, l'existence d'une affection inflammatoire quelconque.

En somme l'examen clinique ne permet d'affirmer que l'existence d'une anémie extrêmement intense, toutes réserves étant faites au sujet de ses causes. Cependant étant donnée l'existence de troubles digestifs, l'âge de la malade et la fréquence relative de cette affection, on avait le droit de penser tout particulièrement à un cancer gastrique à forme anémique.

Quant au pronostic, il paraissait fort sombre ; l'état général, l'intensité de l'anémie, les œdèmes semblaient présager une issue fatale à bref délai.

L'examen du sang, pratiqué le jour même au moyen d'une piqûre faite au niveau du lobule de l'oreille, l'œdème des mains, pouvant fausser les résultats, nous montre en effet l'existence d'une anémie excessivement avancée : globules rouges 683.000, globules blancs 4.600. En outre on constate à ce moment une poikilocytose très intense avec polychromatophilie et la présence de formes cellulaires révélant une réaction myéloïde des plus marquées. Nous aurons, du reste, à revenir sur ce point.

Les jours suivants, état stationnaire. Les troubles nerveux semblent s'accroître. La malade est fréquemment en proie à un délire tranquille avec marmottement survenant surtout la nuit ; bourdonnement d'oreilles ; état nauséux presque constant ; appétit presque nul, diarrhée persistante. L'examen des selles ne révèle ni sang, ni parasites macroscopiques. Vomissements

fréquents. Le volume des débris alimentaires qu'ils renferment prouve que la malade a complètement cessé de mâcher sa nourriture. La dentition est cependant en bon état. Il semble n'y avoir là qu'une manifestation de l'état d'asthénie et de torpeur où elle se trouve.

L'analyse des matières vomies est faite le 24 décembre (le tubage après le repas d'épreuve n'ayant pu être pratiqué en raison de l'état de faiblesse de la malade).

Aspect.....	trouble, nombreux débris alimentaires
Odeur.....	faible.
Couleur.....	jaune pâle.
Réaction.....	acide.
Densité.....	1,013.
Volume.....	78 centimètres cubes.
Acidité totale ...	1,35.
HCl libre.....	0,80.
Acide lactique...	traces.
Chlore total....	5,65
Chlore minéral..	3,30
Chlore organique	2,15.
Chlorhydrie	2,95.

On le voit, le suc gastrique contenait une notable quantité d'acide chlorhydrique. Le diagnostic de cancer gastrique devenait donc fort improbable et nous avons admis en conséquence l'hypothèse d'une anémie de cause indéterminée, revêtant à peu près le type classique de l'anémie pernicieuse avec, cependant, absence totale de toute hémorragie, tant viscérale que

cutanée ; même du côté de la rétine, l'examen ophtalmoscopique ne montra qu'une anémie intense, sans la moindre trace d'épanchement sanguin.

L'examen des urines fait le 26 décembre ne porta malheureusement que sur 570 centimètres cubes, quantité certainement un peu inférieure à celle émise réellement en vingt-quatre heures.

Il donna les résultats suivants :

Urée.....	5 gr. 85
Chlorures.....	4 gr. 04
Sucre.....	néant
Albumine.....	néant
Urobiline.....	} en quantité notable
Indican.....	

La constatation d'une anémie aussi grave, avec réaction médullaire révélée par l'examen du sang, nous engage à tenter le traitement par la moelle osseuse.

Il est commencé le 26 décembre. La malade prend tous les jours 50 grammes de moelle rouge de veau, crue, hachée dans du bouillon tiède. C'est le seul traitement mis en pratique. De plus, on s'efforce de rendre l'alimentation efficace par l'administration de potages, œufs, purées, viande hachée et, en général, d'aliments ne nécessitant pas de mastication. La malade absorbe en plus par jour 150 grammes à peu près de viande crue.

Le traitement, en somme, se résume en opothérapie médullaire et suralimentation.

Pendant les derniers jours de décembre et les premiers de

janvier, on n'observe pas, cliniquement, d'amélioration bien sensible. Le teint ne se modifie pas. L'asthénie est toujours aussi prononcée ainsi que la dépression nerveuse. Cependant, les vomissements diminuent de fréquence et ne tardent pas à disparaître complètement.

Les œdèmes semblent en voie de résorption. La température a baissé et oscille maintenant entre 37 et 38 degrés.

Un nouvel examen du sang, pratiqué de la même manière que le premier, le 5 janvier, donne, contrairement à notre attente, les résultats suivants :

Globules rouges.....	1.400.000
Globules blancs.....	8.400

A partir du début de la deuxième quinzaine, il devient manifeste, par le seul examen clinique, que l'état de la malade s'améliorait sensiblement. Les téguments et les muqueuses commencent à se recolorer. L'appétit reparait. La malade peut rester assise une partie de la journée. La respiration s'effectue normalement. La diarrhée a complètement disparu pour faire place à un état de constipation modérée. Il n'y a plus trace d'infiltration œdémateuse. Les symptômes nerveux se sont modifiés : à la torpeur du début a succédé un état d'agitation et d'instabilité mentale particulière. La température est retombée à la normale.

Troisième examen du sang le 17 janvier :

Globules rouges.....	1.440.000
Globules blancs.....	8.000

Les jours suivants (début de février), la malade semble en pleine convalescence.

L'aspect clinique s'est modifié du tout au tout.

Le teint s'est coloré à tel point que le diagnostic d'anémie ne s'impose plus, comme au début à un simple examen. Elle commence à engraisser, marche dans la salle, sans se fatiguer ni s'essouffler. L'appétit est excellent, plutôt au-dessus de la normale : la malade mastique normalement et digère bien.

Pouls : 80.

Souffle systolique persiste.

La matité splénique ne s'est pas modifiée.

Rien à noter dans les autres organes.

Examen du sang le 31 janvier :

Globules rouges.....	3.000.000
Globules blancs.....	7.200

9 février :

Globules rouges.....	2.790.000
Globules blancs.....	8.100

Les troubles nerveux ont disparu. La malade se sent mieux, se déclare guérie et sort sur sa demande le 16 février, paraissant, en somme, à ce moment, avoir pleinement recouvré la santé.

25 juin. — Elle rentre de nouveau dans le service, avec les mêmes symptômes moins accentués, sans vomissements, sans œdèmes ; on note à ce moment une teinte jaunâtre de la peau et des conjonctives.

Globules rouges.....	1.130.070
Leucocytes.....	10.000

Les souffles vasculaires ont reparu, l'anorexie est de nouveau presque complète ; pas d'amaigrissement notable.

Malgré l'opothérapie médullaire, diminution rapide du chiffre globulaire et mort en quinze jours avec 650.000.

L'autopsie confirme le diagnostic d'anémie pernicieuse. La moelle fémorale dyaphysaire est absolument rouge et active, comme dans nos autres observations. L'examen histologique complet sera publié ultérieurement.

Étude du sang. — A l'entrée de la malade à l'hôpital et avant tout traitement on compte 683.000 globules rouges par millimètres cubes. Poikilocytose, anisocytose, polychromatophilie extrêmement marquées. Globules blancs : 4.800. Myélocytes géants, neutrophiles à gros noyau clair en nombre assez élevé. La formule est la suivante :

Polynucléaires neutrophiles....	54,63	0/0
Myélocytes neutrophiles.....	5,28	—
Polynucléaires éosinophiles....	0,44	—
Myélocytes éosinophiles.....	0,66	—
Mononucléaires.....	17,07	—
Lymphocytes.....	12,23	—
Grands lymphocytes.....	9,25	—
Cellules de Turk.....	0,88	—

Globules rouges nucléés : 5 pour 100 leucocytes.

Ces globules nucléés sont des mégaloblastes. De plus, un quart environ de ces mégaloblastes présente un aspect anormal, comme on en voit rarement dans l'anémie pernicieuse, et comme on en rencontre seulement dans certains cas d'anémie splénique myéloïde du nourrisson. Les uns ont un protoplasma extrême-

ment polychromatophile, les autres ont un noyau en division directe et non caryocinétique, d'autres ont un noyau de teinte massive comme celui des normoblastes, mais beaucoup plus volumineux et parfois de forme irrégulière, comme un noyau de polynucléaire ; d'autres sont allongés, d'autres enfin ont une taille énorme. Nous n'avons pas vu de figures rappelant les métrocytes.

Hématoblastes en très grand nombre. Coagulation normale ; le caillot se rétracte bien en deux heures.

Début du traitement opothérapique le 26 décembre.

Les premiers signes de l'amélioration de l'état du sang ont été les phénomènes suivants, qu'il convient de mettre en valeur, car ils ont été très précoces :

a) Disparition des mégalo blastes de forme anormale qui sont remplacés par des normoblastes ou des formes de transition entre les normoblastes et les mégalo blastes. Ainsi, dans le sang pris le 6 janvier, nous avons trouvé seulement un mégalo blaste à noyau trifolié, comme on en rencontre souvent dans l'anémie splénique de l'enfant : tous les autres avaient les caractères des mégalo blastes ordinaires de l'anémie pernicieuse.

Le nombre total des globules nucléés augmente de plus du double.

b) Parallèlement, augmentation considérable des myélocytes qui montent à 13 o/o et même à 17 o/o si nous y joignons les formes de transition neutrophiles, qui ont apparu aussi dans le sang. En même temps disparaissent les myélocytes géants signalés plus haut.

c) Légère augmentation du taux des éosinophiles.

d) Augmentation du nombre absolu des grands lymphocytes que nous considérons comme d'origine médullaire.

e) Enfin augmentation du nombre total des leucocytes qui monte de 4.800 à 8.400 leucocytes provoqué par l'opothérapie.

Du côté des globules rouges, augmentation des microcytes et surtout des macrocytes, et, finalement, augmentation du nombre total des hématies dont la charge hémoglobique est normale ou même supérieure à la normale, ce qui fait que la valeur hémoglobique du sang monte plus rapidement que le chiffre globulaire.

Cette première poussée médullaire et assez fidèlement représentée par l'examen au 6 janvier (onze jours après le début du traitement) qui donne les résultats suivants :

Globules rouges...	1.400.000
Hémoglobine.....	30
(Talqvist) (c'est-à-dire valeur correspondant à 1.500.000)	
Globules blancs....	8.400

La poïkilocytose, la polychromatophilie persistent avec les mêmes caractères. L'anisocytose a augmenté.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles..	59	o/o
F. de transition neutrophiles..	4	—
Myélocytes neutrophiles.	13	—
Polynucléaires ésinophiles...	3	—
Myélocytes éosinophiles.....	1	—
Mononucléaires	4	—
Lymphocytes	5	—
Grands lymphocytes.....	10	—
Cellules de Turk.....	1	—

Globules rouges nucléés : 6 pour 100 leucocytes,

dont normoblastes	2	1/2
mégablastes	2	1/2
microblastes	1	

*
* *

Après cette première période — période d'élaboration hâtive et imparfaite — prend place une seconde période pendant laquelle le tableau hématologique est différent et se manifeste par des réactions leucocytaires assez banales, cependant que disparaissent les grands signes morphologiques qu'on attribue d'ordinaire à l'anémie pernicieuse. A partir du moment où le chiffre des globules dépasse 2 millions, la poikilocytose diminue, ainsi que la polychromatophilie : toutefois, l'anisocytose persiste encore ; et les globules nucléés disparaissent complètement du sang circulant.

Le nombre total des leucocytes continue de rester élevé, mais les polynucléaires, formes normales et adultes, augmentent dans le sang en même temps que les hématies, formes également adultes. Il faut noter cependant que la plupart de ces polynucléaires ont un noyau volumineux, peu chromatique, se rapprochant du noyau des formes de transition : cet aspect du noyau que nous avons souvent remarqué dans la leucémie myéloïde, trahit la formation un peu hâtive de ces polynucléaires.

D'ailleurs, il persiste encore dans le sang, après que les globules nucléés en ont disparu, un certain nombre de formes leucocytaires jeunes : myélocytes (5 o/o) grands lymphocytes (3 o/o) et même quelques cellules de Türk.

Le nombre des globules rouges augmente encore rapidement ainsi que leur charge hémoglobique. A un moment où le nombre des hématies étaient de plus de 3 millions, nous avons trouvé une valeur globulaire notablement supérieure à l'unité, ce qui prouve bien que l'augmentation de la valeur globulaire n'est point l'apanage exclusif des anémies extrêmes, mais est en rapport avec l'intensité de la rénovation sanguine.

La numération faite le 31 janvier représente assez bien ce second stade de la réparation du sang.

Globules rouges.....	3.010.000	
Hémoglobine.....	65	
(Valeur globulaire supérieure à l'unité)		
Globules blancs.....	7.200	
Polynucléaires neutrophiles.	75	o/o
Forme de transition.....	3	—
Myélocytes	5	—
Polynucléaires éosinophiles..	1,4	—
Mononucléaires	8	—
Lymphocytes	0,9	—
Grands lymphocytes.....	3	—
Cellules de Türk.....	0,9	—

Pas d'hématies nucléées (sur 600 globules blancs).

Dix jours après, le nombre des globules rouges n'a pas augmenté et a même baissé légèrement ; la formule leucocytaire persiste avec les mêmes caractères ; il y a encore dans le sang 6 o/o de myélocytes neutrophiles : toujours pas de globules nucléés. Mais, fait important, les globules rouges, bien qu'en nombre légèrement inférieur à celui trouvé précédemment, sont

cependant moins altérés au point de vue morphologique : on peut dire que la poïkilocytose a totalement disparu ; la polychromatophilie est à peine marquée ; on ne trouve plus de globules nains et on trouve très peu de globules géants : sur les préparations colorées, les hématies semblent presque normales.

On peut donc dire que, bien que le nombre des globules n'ait point augmenté, le travail de réparation s'est poursuivi pendant cette période où l'amélioration a été surtout morphologique.

Cette amélioration si nette peut être, croyons-nous, légitimement attribuée à l'opothérapie qui est venue *renforcer* et *régulariser* l'effort médullaire.

La rapidité extrême de cette augmentation globulaire nous fait penser qu'il s'agit là d'autre chose que d'une amélioration spontanée. En effet, dans les améliorations spontanées ou provoquées par la médication arsenicale, il faut généralement trois ou quatre mois pour produire une telle élévation du chiffre globulaire (voir les observations de Billings). Pourtant notre collègue Emile Weil a vu une fois une amélioration presque aussi rapide due à la médication arsenicale.

Quoi qu'il en soit, c'est parce que la réaction myéloïde était très intense que l'opothérapie a pu agir chez cette malade... Cette amélioration est-elle durable ? Nous avons fait les plus grandes réserves sur ce point dans notre communication à la Société médicale, et l'événement est venu nous donner raison puisque la malade est rentrée en juin dans le service de M. Ménétrier avec 130.000 globules rouges.

P. Ménétrier et Aubertin ont présenté la fin de l'observation à la Société médicale le 27 juillet 1906 :

Elle rentre le 20 juin 1906, à l'hôpital Tenon, dans le service de notre collègue Launois, qui a eu l'amabilité de la faire passer dans notre salle.

La malade, qui a cessé tout traitement depuis son départ de l'hôpital, a été bien portante pendant plusieurs semaines et elle a même notablement engraisé ; puis elle a commencé à s'affaiblir régulièrement et progressivement et, à l'heure actuelle, elle est extrêmement faible et peut à peine se tenir debout.

Elle présente en somme les mêmes symptômes que lors de la première atteinte : même teinte jaune et blafarde, avec subictère conjonctival, même faiblesse extrême, dyspnée au moindre mouvement ; pas d'œdème notable. Pouls à 102 : palpitations ; souffle systolique intense au foyer pulmonaire ; bruit de diable.

Anorexie très intense, pas de diarrhée ni de vomissements, fétidité extrême de l'haleine. Pas d'albumine.

La rate ne paraît pas augmentée de volume ; pas d'ictère vrai. Rien à l'auscultation des poumons. Même état mental que lors de son premier séjour à l'hôpital, peut-être exagéré encore.

La faiblesse est extrême et la malade ne peut se tenir debout. Céphalée très intense.

Quelques épistaxis d'ailleurs fort peu abondantes : pas de purpura.

La température oscille autour de 38 degrés et de 38°5 sans grandes oscillations et sans jamais descendre le matin au-dessous de 37°8.

En somme, cliniquement, la malade paraît plus atteinte que lors de son premier séjour. Et pourtant le chiffre globulaire

est plus élevé : 1.130.000 globules rouges, 10.000 globules blancs (23 juin).

A partir du 24 on institue l'opothérapie médullaire (moelle rouge de veau) aux mêmes doses que la première fois (1). Mais on ne remarque aucune amélioration de l'état général. Au contraire, les troubles digestifs augmentent notablement, des vomissements apparaissent, et, à partir des premiers jours de juillet, l'œdème, absent jusque-là, commence à apparaître : le 4 juillet la température monte à 39°5, s'y maintient le 5, baisse à 38°5 le 6 pour remonter le 7 à 40°4 cependant que la malade entre dans le coma. Mort le 7 juillet, dix-sept jours après son entrée.

Le 27 juin (quatre jours après le début de l'opothérapie), un examen du sang avait donné les chiffres de 1.040.000 globules rouges et 6.000 globules blancs : diminution légère des hématies ; pas de leucocytose. Le 4 juillet on trouve 625.000 globules rouges et 7.800 globules blancs (baisse considérable des hématies).

Formule leucocytaire (23 juin) :

Polynucléaires et formes de transition		
neutrophiles.....	44	0/0
Myélocytes neutrophiles.....	19	—
Polynucléaires éosinophiles.....	1,6	—
Mononucléaires.....	32	—
Grands mononucléaires.....	1,6	—
Lymphocytes.....	1	—
Cellules de Türk.....	0,6	—
Globules rouges nucléés : 4 pour 100 leucocytes.		

1. En raison de son état psychique un peu spécial et surtout à cause des vomissements qu'elle présenta peu après son entrée, nous ne sommes pas persuadé que la moelle ait été régulièrement absorbée.

Les myélocytes neutrophiles sont donc très abondants : encore le chiffre de 19 o/o que nous en donnons est-il probablement plutôt au-dessous de la réalité, vue la présence d'un certain nombre de mononucléaires à gros noyau arrondi qui contiennent dans leur protoplasma un très petit nombre de granulations assez mal colorées par le triacide et l'éosine orange bleu de méthylène et que parfois nous avons comptés parmi les mononucléaires. Ces cellules rappellent les « mononucléaires de transition » qu'on trouve dans le sang au cours de la leucémie myéloïde à forme aiguë et parfois de la leucémie myéloïde commune. Toutefois leur protoplasma est très peu basophile.

Et d'ailleurs, dans un certain nombre de polynucléaires, les granulations sont également peu nombreuses et se colorent mal.

Nous n'avons pas vu de myélocytes éosinophiles ni de mastzellen.

Parmi les mononucléaires quelques-uns sont à grand protoplasma clair et à petit noyau arrondi. Peu de mononucléaires à protoplasma basophile. Très peu de lymphocytes. Quelques cellules de Türk sont à noyau foncé (plasmazellen ?), d'autres sont à noyau plus clair que le protoplasma.

Les deux tiers des globules nucléés sont des normoblastes. Rares caryocinèses ; rares figures d'expulsion du noyau (beaucoup moins que lors de la première attaque). Nous avons vu un mégaloblaste en caryolyse, quelques rares microblastes et noyaux libres. Le protoplasma des mégaloblastes est extrêmement polychromatophile et souvent à l'éosine orange bleu il est difficile de dire si telle cellule est un mégaloblaste ou une cellule de Türk à noyau foncé ; la distinction est possible à l'hématéine-éosine.

Du côté des globules rouges, la polychromatophilie est extrême. Les globules déformés, les globules nains et géants sont très nombreux. Toutefois la poïkilocytose et l'anisocytose nous ont semblé moins intenses qu'au moment de la première crise.

En somme, myélocytose considérable, comme on ne l'observe, pour ainsi dire, jamais dans l'anémie pernicieuse ; chiffre des globules nucléés encore fort élevé. Présence dans le sang d'un nombre élevé de cellules jeunes (mononucléaires) et imparfaites (myélocytes et polynucléaires à rares granulations). L'examen des lames sèches n'a pu être fait les jours suivants. Faisons remarquer qu'il ne s'agit pas là de modifications terminales ni agoniques comme on en observe souvent pendant les derniers jours chez les malades atteints d'anémie pernicieuse.

Autopsie. — Pas de cancer. Tous les organes sont extrêmement pâles, sauf la moelle osseuse, la rate et les muscles moteurs volontaires qui sont d'un rouge vif (le myocarde est pâle et décoloré) (1).

La moelle fémorale diaphysaire est d'un beau rouge vif sans trace de graisse, un peu diffluente. La moelle costale est rouge.

La rate est assez volumineuse (230 gr.), d'une consistance très ferme et nullement diffluente (malgré la température extérieure assez élevée et les vingt-quatre heures qui se sont écoulées depuis la mort). A la coupe, elle est d'un rouge vineux très intense et ne laisse pas écouler de sang ; par râclage, on obtient peu de tissu pulpaire. Les follicules de Malpighi sont peu nets.

1. Cf. Ménétrier et Aubertin. L'hémoglobine musculaire dans les états anémiques. *Soc. de Biol.*, 28 mai 1904.

Ganglions non augmentés de volume ; pas d'hypertrophie des plaques de Peyer.

Le foie (1.600 gr.) est pâle et décoloré et paraît un peu gras.

Le cœur (315 gr.) est pâle, mou et flasque, sans lésions orificielles.

Les reins (110 gr. chacun) sont également très pâles.

Les poumons présentent des lésions œdémateuses très nettes des deux côtés (1). Pas de lésions anciennes, pas de tuberculose.

Corps thyroïde petit et pâle. Le pancréas, les surrénales, les glandes salivaires, l'hypophyse, le cerveau, l'estomac, l'intestin, les organes génitaux ne présentent rien de particulier.

Examen histologique. — Nous n'en donnerons ici qu'un résumé très sommaire.

Moelle fémorale. — Les coupes montrent que toute trace de graisse a disparu. Il y a très peu d'hématies et c'est bien aux globules à noyau qu'est due la teinte rouge de la moelle. Ces derniers sont en proportion relativement élevée (6 à 10 pour 100 cellules selon les régions). Ils sont donc, en somme, beaucoup moins nombreux que les leucocytes. Ces derniers sont surtout des myélocytes à gros noyau clair, bien coloré, non dégénéré, et des mononucléaires de petite taille, sans granulations, à protoplasma basophile ou non. Mais on note aussi une très forte proportion de polynucléaires et de formes de transition. Il y a très peu de mégacaryocytes. Présence de pigment ferrique, mais peu de figures de macrophagie.

Sur les empreintes et frottis, on note une poïkilocytose et une anisocytose très marquées, des hématies et des globules

nucléés. Il y a plus de normoblastes que de mégaloblastes : formes en division, forme d'expulsion du noyau. Les myélocytes neutrophiles sont en quantité prédominante et considérable : formes naines et géantes : grande variabilité dans leur charge en granulations, nombreux polynucléaires nains comme on en voit dans la leucémie myéloïde. Peu d'éosinophiles, mastzellen en très petit nombre. La moitié environ des mononucléaires non granuleux sont à protoplasma basophile : quelques cellules de Türk.

La moelle costale donne les mêmes résultats.

Rate. — Nous ne pouvons insister ici sur les très curieuses lésions pulpaire qu'elle présente. Disons seulement que les cordons sont absolument bourrés de globules rouges à peine dégénérés, alors que la pulpe n'en contient que fort peu (pas plus que les capillaires des autres viscères). Du côté des follicules, notons un peu de diffusion ou de pseudo-diffusion avec un certain degré de réaction myéloïde folliculaire et surtout périfolliculaire. Sur frottis, les neutrophiles sont en chiffre notable (2 à 3 pour 100 leucocytes) et sur ce nombre, il y a à peu près autant de myélocytes que de polynucléaires. On peut donc penser que les neutrophiles sont d'origine autochtone, du moins en partie, ce que montre en effet l'étude des coupes. Quelques rares globules nucléés ; peu d'éosinophiles, mais présence de mononucléaires éosinophiles, pas de mastzellen, très peu de basophiles.

Pas de mégarocytes nets.

En somme, réaction myélocytaire, sinon réaction myéloïde ébauchée.

Le foie, non cirrhotique, présente de la dégénérescence

graisseuse et une légère surcharge intra-cellulaire de pigment ferrique.

Reins. — Dégénérescence graisseuse (acide osmique) à la base des cellules des tubes. Pas de lésions interstitielles.

Myocarde. — Dégénérescence graisseuse (acide osmique) en fines granulations, atteignant la plupart des fibres musculaires.

Estomac. — Gastrite interstitielle marquée, à lésions banales.

L'intestin est digéré.

OBSERVATION V et VI

(Chauffard. — *Revue de Médecine.*)

Le général X... est un homme de soixante-dix ans, de taille moyenne, sec et nerveux, toujours assez pâle de teint. Il n'est pas syphilitique, et ne présente dans son passé aucune tare infectieuse ou toxique notable. Mais depuis longtemps il se plaint, par intervalles, de troubles digestifs légers, sous forme de fringales ou de crises diarrhéiques passagères.

Pour améliorer l'état de son intestin, M. X... va en août 1903 faire une cure à Plombières, et il y prend dix huit bains. Dès le début de ce traitement, les troubles intestinaux disparaissent, mais en même temps l'appétit s'éteint, le malade perd le sommeil, devient nerveux, s'affaiblit, quitte Plombières, étant beaucoup plus mal que quand il y est arrivé. Malgré un séjour en Suisse, il ne va pas mieux, devient de plus en plus faible et quand il revient à Paris le 2 novembre, son état est devenu vraiment très inquiétant.

A ce moment, je trouve un homme d'une pâleur exsangue, pouvant à peine faire quelques pas dans sa chambre, et, à

part sa grande faiblesse, ne se plaignant que de troubles gastriques.

Ceux-ci sont d'un type assez mal défini : tantôt il y a des fringales douloureuses, et tantôt une inappétence telle que la vue des aliments fait horreur. Pas de vomissements, du reste pas de dilatation gastrique, pas de tumeur appréciable, pas d'adénopathie, à peine une sensibilité profonde et mal localisée dans la région de l'épigastre.

En somme, le malade est un grand cachectique, avec léger œdème malléolaire, et troubles gastriques très prononcés.

Malgré tous les essais de régime tentés, la diète lactée qui est mal supportée, des injections de glycéro-phosphates, la situation ne cesse de s'aggraver, et c'est dans ces conditions que le malade est montré à M. le professeur Bouchard le 4 décembre. Celui-ci admet, comme moi, la probabilité d'un cancer latent de l'estomac, suggère la possibilité d'une anémie pernicieuse, et, s'appuyant sur des faits analogues déjà observés par lui, conseille d'instituer un traitement par des injections sous-cutanées d'une solution au centième d'arsénite de potasse. Celles-ci sont d'abord pratiquées tous les deux jours, avec des doses progressivement croissantes de 5 à 10 milligrammes par jour.

L'état, pendant les semaines suivantes, devient de plus en plus inquiétant ; douleurs d'estomac et alimentation presque nulle, insomnie, excitation nerveuse très pénible, faiblesse telle que la position verticale donne immédiatement des vertiges et même à plusieurs reprises des demi-syncopos. Nous convenons, le 28 décembre, avec M. Bouchard, d'injecter chaque jour une dose de 8 à 10 milligrammes d'arsénite de potasse,

de pratiquer des inhalations d'oxygène, de donner des lavements alimentaires.

A ce traitement, on ajoute, quelques jours plus tard, deux à trois cuillerées à soupe par jour de suc gastrique de porc, et dès lors, en onze à vingt jours, les troubles gastriques disparaissent, l'estomac cesse d'être douloureux, redevient capable de prendre et de supporter des doses croissantes d'aliments.

A la faveur de cette amélioration des fonctions digestives, on commence l'opothérapie médullaire, et pendant trois mois environ le malade prend chaque jour, en sandwichs, 40 grammes environ de moelle fraîche de veau.

Malgré une diminution de l'asthénie et des examens hématologiques plus favorables, l'œdème reste considérable, et envahit les membres inférieurs, le scrotum, les régions lombaires. Vers la fin de janvier, des pilules de scille en ont raison et provoquent une diurèse abondante.

Dès lors, l'amélioration devient rapide. L'alimentation, à base d'œufs, de purées, de suc de viande, est redevenue abondante et bien supportée ; le sommeil est revenu ; ce qui reste d'œdème cède à de petits massages quotidiens ; le traitement arsenical est continué, tantôt sous forme d'injections sous-cutanées d'arsénite de potasse, un peu plus tard par un mélange de liqueur de Fowler et de tartrate ferrico-potassique ; l'opothérapie médullaire est toujours bien tolérée.

Au commencement de mars, le malade recommence à sortir en voiture et devient un convalescent. En mai il part pour la campagne, toujours un peu pâle, mais gai et plein d'entrain, mieux qu'il n'était un an auparavant. Sa guérison s'est depuis parfaitement maintenue, à tel point que cet homme de soixante-

dix ans a pu reprendre sans fatigue ses habitudes anciennes d'équitation.

OBS. II. — M^{me} F..., âgée de trente-six ans, ménagère, est entrée à l'hôpital Cochin, salle Delpeuch, lit n° 7, le 23 février 1905, pour de la faiblesse générale et une anémie extrême.

Sa mère était diabétique et a succombé peu de temps après lui avoir donné le jour ; son père était goutteux et est mort à soixante-dix ans d'une pleurésie ; enfin ses quatre frères et sœurs sont tous bien portants.

Dans les antécédents personnels de la malade, on ne relève qu'une fièvre typhoïde à l'âge de seize ans. Réglée à quatorze ans et toujours régulièrement, elle a eu trois enfants le premier à vingt ans, le deuxième a vingt cinq et le troisième à vingt-huit ans ; grossesses et couches ont été normales ; les trois enfants sont vivants et bien portants. A trente ans, elle a fait une fausse couche de trois mois, sans cause connue. On ne trouve chez elle ni syphilis, ni alcoolisme, ni intoxication d'aucune nature ; elle n'a pas été chlorotique pendant sa jeunesse et elle jouit habituellement d'une excellente santé.

La maladie actuelle remonte à six mois environ : le début en a été très insidieux ; c'est peu à peu, et sans cause appréciable, que la malade a commencé à perdre ses forces ; elle se fatigue très vite, s'essouffle très facilement, éprouve des palpitations au moindre effort, elle se plaint de céphalées fréquentes, de douleurs vagues dans les jambes et remarque parfois le soir en se couchant un léger œdème malléolaire. En même temps son teint, ordinairement assez coloré, pâlit, prend une blancheur de cire ; les règles se prolongent mais deviennent très peu abondantes et extrêmement pâles. Pas d'hémorragies d'aucune sorte.

Depuis trois mois, la faiblesse et l'anémie ont atteint un degré extrême : la malade ne peut plus quitter son lit ; sa vue s'est beaucoup affaiblie ; elle est sujette à des hallucinations visuelles, à des bourdonnements d'oreilles ; les fonctions digestives s'altèrent, l'appétit disparaît sans anorexie élective ; enfin quelques vomissements surviennent, alimentaires, muqueux, quelquefois bilieux, mais jamais sanglants. Les règles se suppriment complètement.

Lorsque la malade arrive à l'hôpital, on est frappé même de loin par sa pâleur extraordinaire, cireuse, tirant très nettement sur le jaune avec une trace de reflet verdâtre. Les muqueuses sont complètement décolorées, les conjonctives nettement subictériques. Le visage et surtout les paupières présentent une certaine bouffissure. Tout le corps, dans un état d'embonpoint normal, est d'une blancheur de cire avec une teinte jaunâtre qui va presque jusqu'au subictère, les jambes et surtout les pieds sont fortement infiltrés d'un œdème blanc, mou, indolore.

L'examen des différents viscères est presque entièrement négatif.

Rien aux poumons, ni aux sommets, ni au niveau du hile.

Rien au cœur ; pas même de souffles anémiques, pas de souffle non plus dans les jugulaires, le pouls est rapide, à 120 ; la tension artérielle ne donne que 13-14 au sphygmomanomètre de Potain.

Le foie est abaissé, déborde les fausses cotes de deux travers de doigt ; sa matité mesure 12 centimètres sur la ligne mamelonnaire ; sa consistance semble normale, mais la palpation est assez douloureuse et provoque de la défense de la paroi ; l'auscultation ne permet pas d'entendre des frottements de périhépatite à ce niveau.

La rate donne une matité de trois travers de doigts ; elle n'est pas accessible à la palpation ; la percussion, même forte, n'éveille aucune douleur.

Aucune adénopathie, ni périphérique, ni viscérale, n'est constatable.

L'estomac n'est ni dilaté, ni douloureux à la pression.

L'intestin est un peu paresseux ; légère constipation ; rien au toucher rectal.

L'examen microscopique des matières fécales n'y décèle aucun œuf de parasite. L'appareil génital semble normal au toucher vaginal.

Rien non plus du côté de l'appareil urinaire.

Les urines, qui au dire de la malade, auraient contenu de l'albumine il y a un mois et demi, ne sont actuellement ni albumineuses, ni glycosuriques ; elles sont peu abondantes : moins de 1 litre par vingt-quatre heures ; le taux journalier des chlorures est de 8 à 10 grammes et celui de l'urée de 15 à 18 grammes.

L'examen du système nerveux est entièrement négatif.

Enfin l'examen ophtalmologique ne montre que de la pâleur de la rétine ; pas d'hémorragies ni de rétinite.

Notons enfin que la température, normale le jour de l'entrée de la malade, oscille les jours suivants, du 24 février au 5 mars, entre 38 et 39 degrés. Pour expliquer ce phénomène, l'examen des viscères ne montre rien, si ce n'est la douleur dans la région du foie, douleur assez intense spontanément à certains moments, et exaspérée par toute pression à ce niveau. Cette douleur, en même temps que la teinte subictérique légère que nous avons notée, a diminué et disparu à la même époque que la fièvre.

Dates	0 Décembre	2 Janvier 1904	9	16	23	30	13 Février	5 Mars	22	23 Avril
Richesse globulaire...	1.660.000	1.332.000	1.250.000	1.310.000	1.450.000	1.246.000	1.470.000	1.990.000	2.250.000	2.900.000
Hématies.....	945 000	1.380.000	1.438.000	1.350.000	1.490.000	1.314.000	1.250.000	2.130.000	1.905.000	2.970.000
Leucocytes.....	4.670	8.300.000	4.401	3.250	3.940	5.660	3.800	2.620	3.300	3.400
Polynucl. neut.	63 %	68 %	72 %	56 %	69 %	61 %	57 %	67,3 %	51,5 %	47,5 %
Polynucl. éosin.....	5	1	0,5	4	2	1	1,2	1,3	1	1,5
Mononucléaires.....	5	5	4,5	4	5,5	3	5,8	8,3	5	7.
Lymphocytes.....	27	26	23	36	23,5	35	36	23	42,5	44
Myélocytes.....	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hématies nucléées.... p. 400 leucocytes.	75	75	42	35	45	43	3,2	0	0	0

Observation II

Dates	23 Fév. 05	25	26	27	28	2 Mars	3	5	7	10	14	20	24	29	4 Avril	15
Hémoglobine....	18 %	13 %	16 %	17 %	18 %	16 %	22 %	30 %	35 %	41 %	46 %	47 %	58 %	63 %	69 %	72 %
Hématies.....	580.000	560.000	630.000	540.000	604.000	650.000	824.000	1.224.000	1.284.000	1.905.000	1.630.000	2.240.000	1.936.000	2.328.000	2.816.000	3.264.000
Leucocytes	6.000	3.400	6.400	6.400	6.400	11.600	7.600	4.800	5.100	6.600	5.400	9.220	6.400	6.800	5.600	6.800
Polynucl. neutr.	71 %	53,25 %	53,5 %	56,5 %	58,75 %	52,5 %	48,25 %	49 %	50,25 %	64,75 %	66,75 %	71,5 %	71,5 %	71,5 %	69 %	69 %
Polynucl. éosin .	0	0,75	1,25	4	0,25	1,50	1,25	0,75	1,5	2,5	2	2,5	1,5	2,5	1,5	1,25
Mononucléaires .	20	23,25	24,75	23	28,75	28,75	28,75	34	29,5	30,5	24,5	25,5	25,75	25,5	20,75	20,75
Lymphocytes....	6	47,5	7,75	14,75	5,25	8,5	8,25	5,75	7,75	4,5	6,5	0	4,25	0,75	9	9
Myélocytes neut.	3	5,25	7,75	4,75	7	8,75	13,5	10,5	2	0,75	0,25	0	0	0	0	0
Hématies nucléées p. 400 leucocytes.	0	0	3	3	5	29,4	40,5	53	45	0	0	0	0	0	0	0

A partir de ce moment, l'état de la malade a été constamment en s'améliorant. L'œdème a diminué très rapidement entre le 15 et le 21 mars, par suite d'une diurèse provoquée par l'administration de scille, et le poids de la malade a diminué de 8 kilos dans l'espace de six jours. Le facies a perdu son aspect bouffi, les jambes ne conservent plus que des traces d'œdème qui disparaissent définitivement au bout de peu de temps. Dès les premiers jours de mars, la malade se trouve beaucoup mieux : elle se sent moins faible, n'éprouve plus de vertiges ni de bourdonnements d'oreilles, la vue s'éclaircit, l'appétit renaît. D'ailleurs les pommettes ainsi que les muqueuses commencent à se colorer légèrement.

L'amélioration est régulièrement et rapidement progressive : la peau et les muqueuses se recolorent, et reprennent une teinte normale dès les premiers jours d'avril : l'appétit est excellent, les fonctions digestives s'accomplissent tout à fait normalement ; bientôt la malade se sent pourtant assez forte pour se lever, enfin les règles reparaissent le 21 avril avec des caractères normaux. La tachycardie a disparu, le pouls bat entre 70 et 80, la tension artérielle est remontée à 16-17.

Lorsque M^{me} F... quitte l'hôpital le 2 mai, on peut considérer sa guérison comme complète au point de vue clinique.

A n'envisager que l'ensemble clinique de ces deux observations, on ne peut nier qu'elles présentent entre elles de très frappantes analogies : dans les deux cas, état d'anémie cachectisante poussée aux plus extrêmes limites, survenant sans cause connue, et se terminant, contre toute attente, sous l'influence d'un même traitement, par la guérison.

A priori on croirait vraisemblable de voir correspondre à ces analogies cliniques une même formule hématologique. Il n'en n'est rien, et tandis que la première observation est un type parfait d'anémie plastique, la seconde a réalisé un syndrome hématologique à peu près pur au début d'anémie aplastique qui ne s'est modifié que sous l'influence thérapeutique. Voici les résultats de l'enquête hématologique (Hallion) dans les deux cas :

OBS. I. — Le premier examen, pratiqué le 21 décembre 1903, montre sur les préparations colorées un nombre considérable de globules rouges géants et beaucoup de globules nains, pauvres en hémoglobine, très fragiles, très déformables ; il y a une assez grande quantité de globules polychromatophiles. Le grand nombre de globules géants correspond à une valeur globulaire très élevée, atteignant 1,75 le premier jour. Quant aux hématies nucléées, extrêmement nombreuses, ce sont surtout des mégaloblastes ; mais on trouve aussi des normoblastes et des microblastes.

Les examens suivants ont montré le retour progressif des globules rouges à leur aspect normal ; en même temps que les hématies nucléées disparaissaient, les dimensions, la forme, les affinités colorantes et la valeur globulaire des hématies redevenaient normales.

La coagulabilité du sang et la rétractilité du caillot n'ont pas été recherchées.

OBS. II. — Le premier examen du sang, pratiqué le 23 février 1905 ne laisse apercevoir aucune hématie nucléée sur plusieurs lames examinées soigneusement. Par contre on trouve quelques myélocytes à granulations neutrophiles (3 pour 100 leu-

cocytes), éléments qui n'ont pas été signalés dans l'observation I. Les globules rouges sont assez altérés, il y a bien quelques globules géants, mais les globules nains, peu riches en hémoglobine et prenant peu d'éosine, sont plus nombreux, ce qui correspond d'ailleurs à une valeur globulaire diminuée : nous l'avons trouvée à plusieurs reprises de 0,78. Les hématies sont très déformées ; nombreuses formes de poïkilocytose ; quelques globules polychromatophiles. Les hémotoblastes semblent en quantité normale.

La coagulabilité du sang et de la rétractilité du caillot sont normales.

Au cours des examens suivants, nous avons vu apparaître de nombreux myélocytes et de très nombreuses hématies nucléées. Puis peu à peu ces éléments anormaux ont disparu, en même temps que les hématies reprennent un aspect et une valeur globulaire normaux.

La suite de ces deux observations a été communiquée par A. Chauffard à la Société des Hôpitaux en juillet 1906.

Pour le premier de nos malades, homme âgé de soixante-dix ans, et qui, contre toute prévision, s'était rétabli assez complètement pour pouvoir, en mai 1905, reprendre ses habitudes anciennes d'équitation, les accidents n'avaient pas tardé à réparaître. Dès le mois de juillet, le teint redevenait blême et exsangue, les forces et l'appétit baissaient de jour en jour, les jambes s'infiltraient, et, au mois d'août, le lit ne pouvait plus être quitté ; en septembre, la mort survenait dans l'état de cachexie anémique la plus extrême. Pendant cette rechute, aucun des moyens thérapeutiques précédemment employés avec succès

(injections d'arsénite de potasse, opothérapie médullaire, inhalations d'oxygène) n'a paru avoir la moindre action. Il est vrai que les examens hématologiques n'ont pu être repris, mais je crois que l'on peut admettre sans hésitation que c'est bien un retour offensif de l'anémie pernicieuse qui a déterminé ces accidents si identiques à ceux précédemment observés.

Pour la seconde malade, l'observation clinique et hématologique a pu être aussi complète pendant la rechute que lors de la première atteinte.

La malade, âgée de trente-sept ans, avait quitté mon service de Cochin le 9 mai 1905, dans un état de santé tout à fait satisfaisant, avec un sang qui, au dernier examen, contenait 3.264.000 globules rouges et 72 o/o d'hémoglobine. Au mois de novembre, sans surmenage ni excès quelconques, elle sentait de nouveau ses forces diminuer.

10 novembre. — Les règles, qui étaient redevenues normales depuis le 21 avril, se montrent pâles et très peu abondantes. En même temps apparaissent des palpitations, des vertiges, de la dyspnée d'effort, des bourdonnements d'oreille, des points noirs passant devant les yeux ; les téguments se décolorent et les lèvres pâlisent ; l'appétit diminue, et de temps en temps surviennent des vomissements muqueux. Les urines sont peu abondantes et briquetées. L'hypocondre gauche est le siège de douleurs spontanées, exagérées par les mouvements, et disparaissant dans le décubitus dorsal.

Tous les soirs, la malade a la peau chaude, la bouche sèche ; cauchemars et sueurs pendant la nuit. Elle tousse, mais ne crache pas. Pas d'hémorragies.

A la fin de novembre, un médecin appelé prescrit de l'arsé-

niée de soude, de la kola, de la viande crue, sans résultat appréciable.

L'état ne faisant depuis lors que s'aggraver, la malade revient dans mon service le 20 février 1906.

Je la retrouve profondément anémiée, d'une pâleur exsangue à reflets verdâtres. Les conjonctives sont subictériques, les paupières un peu bouffies, le pourtour du nez et de la bouche légèrement pigmenté.

Souffle anémique dans les jugulaires, pouls à 104, très dépressible. Tension artérielle de 15 centimètres.

Le foie donne une matité verticale de 12 centimètres, la rate de 10 centimètres environ.

Les urines contiennent de l'indican, des dépôts uratiques, mais ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

Comme traitement, on injecte tous les deux jours 10 gouttes d'une solution d'arsénite de potasse titrée à 1 centigramme par centimètre cube.

28 février. — Epistaxis abondante; les injections arsenicales sont faites tous les jours, et on leur ajoute des inhalations d'oxygène et 50 grammes de moelle osseuse de veau, chaque jour.

1^{er} mars. — Même état non amélioré; augmentation de volume de la rate, qui mesure 14 centimètres en hauteur.

5 mars. — Nouvelle épistaxis abondante.

Les jours suivants, diarrhée et vomissements alimentaires. Le lait est remplacé par du képhir; les injections arsenicales, qui avaient été portées à 20 gouttes par jour, sont supprimées et remplacées par une première injection, le 15 mars, de 10 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.

16 mars. — Epistaxis; suppression de la moelle osseuse qui n'est plus supportée par l'estomac.

17 et 20 mars. — On injecte 20 centimètres cubes de sérum antidiphthéritique; mais les urines deviennent faiblement albumineuses, de l'agitation nocturne se montrée, et cette médication doit être cessée.

22 mars. — On reprend les injections d'arsénite de potasse à 20 gouttes par jour, et, le 29, la moelle osseuse en lavements.

L'état devient de plus en plus grave, avec nouvelles épistaxis, décoloration verdâtre et de plus en plus exsangue des téguments, bouffissure des paupières et des joues. Le foie semble un peu augmenté de volume et est douloureux à la pression, la rate paraît plutôt moins hypertrophiée.

8 avril. — On cesse les injections arsenicales. Le surlendemain l'affaiblissement est extrême, la face de plus en plus bouffie, avec œdème des membres inférieurs et de la main droite; les gencives sont saignantes. La malade tombe dans un état de somnolence continue, et meurt dans le coma le 12 avril au matin.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Le tableau suivant contient la série des examens hématologiques pratiqués par M. Rivet, interne du service.

	24 février	23 février	25 février	27 février	1 ^{er} mars	3 mars	5 mars	7 mars	10 mars	12 mars	14 mars	16 mars	19 mars	21 mars
Hémoglobine	27 0/0	30 0/0	29 0/0	26 0/0	28 0/0	25 0/0	22 0/0	23 0/0	24 0/0	27 0/0	28 0/0	27 0/0	25 0/0	27 0/0
Hématies	1.012.000	924.000	860.000	996.000	1.136.000	843.000	1.035.000	873.000	993.000	1.041.000	848.000	988.000	744.000	874.000
Leucocytes.....	2.800	2.800	4.800	6.000	5.400	4.800	3.600	3.900	3.600	6.300	6.000	4.200	3.800	3.800
Polynucléaires neutrophiles....	62,75	64,75	71,75	55,5	65,25	58,75	54,75	50,75	54,75	42,5	58,5	50,75	65,75	71
Polynucléaires éosinophiles	0,5	0,75	0,05	1,75	»	0,25	0,5	0,75	0,75	0,75	0,5	2,5	0,75	0,25
Mononucléaires	30,25	29,75	18	29	29,5	32,75	30,5	32,5	33	48,25	36,5	42,5	27	23,75
Lymphocytes	3,75	5,5	6,25	9,5	3,5	3,5	40,25	10,25	7,75	4,75	3	3,25	4,75	2,75
Myélocytes neutrophiles.....	2,5	5,25	3,5	4	4,75	4,75	3,75	5,75	3,5	3,75	1,5	0,75	1,75	2,25
Hémat. nucl. pour 100 leucocytes....	3,75	3,75	5,75	4	5,75	3	4,33	8	4	2,25	6,5	3,75	1,5	» Caillot rétractile Hématoblastes très rares

Méthode de Hayem

	22 février	28 mars	4 avril	9 avril	14 avril
N.....	4.078.800	744.000	561.000	546.840	431.520
R.....	1.218.968	664.894	498.688	498.689	498.689
G.....	1,1	0,89	0,88	0,91	1,1
Leucocytes.....	5.200	4.030	6.510	7.812	10.912
Polynucléaires neutrophil. — éosinophiles.	»	56,66	57,5	60,33	55,75
Mononucléaires	»	0,33	0	0	0
Lymphocytes	»	26,33	35,5	22	20,75
Myélocytes neutrophiles....	»	15	6,5	16,33	14,75
Hématies nucléées p. 100 leucocytes.....	»	1,66	4	4,33	2,75
Hématoblastes	»	2,66. Sur 8 hématies nucléées.	3. Sur les 3 hématies nucléées.	4,50. Sur les 13 hématies nucléées.	3 en karyokinèse.
	»	2 hématies nucléées en karyokinèse.	1 en karyokinèse.	3 en karyokinèse.	3 mégalo.
	»	Extrêmement rares.	Extrêmement rares.	Les autres normo.	Pas d'hématoblastes.
	»	Extrêmement rares.	Caillot non rétractile.	Caillot. Coagulation normale du sang recueilli à 3 heures, c'est-à-dire 19 heures avant la mort.	Irrétractilité constatée 10 h. 1/2 après.
	»	»	1 goutte surnage au bout de 24 heures.	»	21 heures après, 1 goutte de serum surnage.
	»	»	Prédominance des petites hématies.	»	Globules rouges moins inégaux, petites formes presque complètement disparues.
	»	»	»	»	Mono de grande taille en assez grand nombre.

OBSERVATION VII

(Enriquez, Clerc et Rathery. — *Société médicale
des Hôpitaux*, 20 juillet 1906.)

Anémie pernicieuse à rémission

Le nommé Ph. L..., âgé de trente-quatre ans, exerçant la profession de représentant de commerce, entre à l'Hôtel-Dieu le 15 juillet, avec des symptômes d'anémie grave.

Les antécédents héréditaires du malade ne révèlent rien d'important ; il n'a jamais eu aucune maladie, sinon une dothiéntérie contractée en 1886. Il n'a jamais eu la syphilis et, malgré plusieurs voyages en Algérie, ne présente aucune trace de paludisme.

En décembre 1903, il commence à se sentir fatigué, il aurait pâli, perdu ses forces et même aurait présenté une syncope assez prolongée ; après une amélioration passagère, les mêmes phénomènes sont réapparus dans le courant du mois de janvier 1904 ; à partir de ce moment, le malade a traîné, gardant fréquemment le lit, et ne prenant guère que du lait comme nourriture.

Etat actuel. — Il s'agit d'un homme qui ne semble pas avoir sensiblement maigri, mais dont la face, et tout le tégument, présentent une pâleur intense, tirant sur le jaune, bien qu'en réalité les conjonctives ne soient pas subictériques. Les muqueuses sont presque entièrement décolorées. Il se plaint d'une lassitude extrême ; le moindre effort provoque un essoufflement

intense et rapide, avec éblouissements et tendances à la syncope ; jamais il n'a présenté d'hémorragie d'aucune sorte.

Ni le foie, ni la rate, ni les ganglions ne sont augmentés de volume. Les poumons sont normaux ; il existe une inappétence marquée, mais on ne constate pas d'autres troubles digestifs.

Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires. Il n'existe pas d'œdème des membres inférieurs, mais l'auscultation du cœur permet d'entendre, à la base, un bruit de souffle systolique assez intense, pris d'abord pour un souffle aortique, mais qui s'atténue dans la suite et devient très variable, présentant les caractères d'un souffle anémique. On envisage également la possibilité d'un cancer gastrique latent. L'examen du sang révèle d'ailleurs une anémie profonde. Température normale.

Le malade est soumis au repos absolu au lit, et on lui administre du protaxalate de fer.

A partir du 1^{er} août, on lui fait prendre, par jour, trois cachets de moelle osseuse Carrion (moelle de fœtus de veau desséchée et pulvérisée) de 0 gr. 25 : ce traitement est supprimé le 3 septembre ; à partir de cette date, on soumet le malade à un régime de suralimentation ; l'appétit est revenu, ainsi que les forces ; la pâleur a diminué, et le malade est très amélioré ; l'examen du sang montre une augmentation manifeste du taux des hématies.

Le poids est à cette époque de 60 kilogrammes.

Au mois d'octobre, nouveau traitement par la moelle osseuse, qu'on interrompt le 24.

Pendant les mois de novembre et de décembre, on fait trois séries de dix piqûres de cacodylate double, de soude et de manganèse, à la dose de 0 gr. 05.

Le malade, très amélioré, va et vient dans la salle : le taux des globules rouges est remonté à 3.186.000 ; le poids est de 68 kilogrammes.

Vers la fin du mois de janvier 1905, les phénomènes d'anémie réapparaissent ; le malade très découragé devient très irritable et ne se soumet qu'avec difficulté aux examens de sang, même espacés ; le foie augmente légèrement de volume.

En février et mars, la déglobulisation s'accroît ; toutefois l'embonpoint persiste. A partir du 4 mars, la température devient subfébrile et oscille entre 37°5 et 38 degrés. Le 18, le malade présente une selle légèrement sanglante ; c'est d'ailleurs la seule manifestation hémorragique relevée au cours de notre observation. La dyspnée devient presque continue, et le pouls monte à 108 et 115 pulsations par minute.

On essaie inutilement les injections de cacodylate et de sérum artificiel à la moelle osseuse, donnée pendant deux périodes de dix jours, n'amène aucune amélioration durable. Vers le 23 mars, le malade devient extrêmement irritable et présente du délire sans céphalée.

La fièvre monte à 39 degrés, le pouls à 130 ; la pâleur s'accroît encore, et le malade succombe le 5 avril après un coma de trois jours.

L'examen microscopique des matières fécales, n'a révélé la présence d'aucun parasite ; la recherche de l'hématozoaire de Laveran est restée négative, à plusieurs reprises.

L'examen des urines, pratiqué le 11 mars, fournit les résultats suivants :

Quantité totale.....	2.700 centimètres cubes
Densité.....	1.008

Urée par vingt-quatre heures...	18 gr. 28
Acide urique	0 gr. 297
Phosphates	1 gr. 161
Chlorures	20 gr. 79
Albumine	0
Sucre	0

Autopsie. — A l'ouverture de la cavité abdominale, il ne s'écoule pas de liquide, les muscles sont assez colorés, le pannicule adipeux est normal.

Les poumons ne portent pas trace de tuberculose en évolution (un petit tubercule crétaé au sommet droit). Ils sont pâles et œdémateux ; léger épanchement séreux au niveau de la plèvre droite ; les ganglions thoraciques ne sont pas augmentés de volume.

Cœur. — Léger épanchement péricardique. Le cœur pèse 500 grammes. Il est volumineux et infiltré de graisse ; à la coupe, le myocarde est pâle, les ventricules contiennent des caillots non adhérents ; l'endocarde et les valvules sont normaux. *L'aorte* présente de très légères traces d'athérome.

Le foie pèse 2 kilogrammes, et ne présente aucune trace de cirrhose ; à la coupe le parenchyme est pâle et présente çà et là des marbrures rougeâtres.

La rate pèse 270 grammes. A la coupe la coloration est sensiblement normale, la consistance légèrement augmentée et l'on voit se dessiner un réseau blanchâtre assez manifeste.

La moelle osseuse est rougeâtre et diffidente au niveau des côtes, rosée et presque pyoïde au niveau du fémur.

Les reins pèsent 200 grammes chacun, ils sont très pâles à la coupe et présentent quelques cicatrices anciennes.

Les capsules surrénales sont macroscopiquement normales.

L'estomac n'est le siège d'aucune tumeur, la muqueuse remarquablement lisse présente une tache blanchâtre uniforme ; pourtant dans la grande courbure, dans la région prépylorique, il existe comme un léger boursofflement sans ulcération.

L'intestin semble normal, les plaques de Peyer ne sont pas hypertrophiées ; la muqueuse du gros intestin ne présente aucune ulcération ni aucune trace d'hémorragie, il n'existe aucun parasite visible.

Le cerveau et la moelle sont microscopiquement sains.

Examen microscopique. — Sang. — L'examen du sang pratiqué à plusieurs reprises fournit les renseignements suivants :

	20 juill. 1904	2 août	6 septembre	16 septembre
Hémoglobine (‰).....	»	»	30	»
Hématies	1.500.000	684.000	2.824.000	3.512.000
Leucocytes.....	3.620	»	6.000	8.400
Polynucléaires neutrophiles..	72	»	66	»
Polynucléaires éosinophiles..	0	»	3,5	»
Lymphocytes.....	21	»	24	»
Grands mononucléaires.....	7	»	7,5	»
Observations	Pas d'hématies nucléées anisocytose.		0,75 % de monobasophiles sur 400 leucocytes, 3 myélocytes héritrophiles. Pas d'hématies nucléées.	

Le sang, d'une manière générale, était pâle et fluide. La coagulation étudiée deux fois s'effectuait normalement. La polychromatophilie et l'anisocytose étaient manifestes ainsi que la poïkilocytose. Les hémato blasts n'ont jamais paru diminuer sensiblement denombre.

Moelle osseuse. — La *moelle costale* étudiée sur frottis, colorés à l'hématéine-éosine, au bleu de toléidine et au triacide d'Ehrlich, présente une prolifération marquée portant sur les éléments de la série rouge (normoblastes) comme sur les diverses variétés de leucocytes qui, à part les mastzellen, sont toutes représentées. Les mégalo blastes sont très rares. Parmi les leucocytes, les lymphocytes semblent les plus abondants. On remarque également la présence de mononucléaires basophiles non granuleux en proportion appréciable.

La *moelle fémorale* sur frottis présente le même aspect. Sur 100 éléments on compte environ 35,2 leucocytes et mononucléaires non granuleux, 29,8 myélocytes neutrophiles, 14 hématies

11 novembre	15 novembre	25 novembre	14 févr. 1905	7 mars	15 mars	4 avril
»	»	»	20	»	15	7
2.826.000	2.800.000	3.186.000	1.200.000	1.984.000	950.000	850.000
8.400	6.500	23.400	5.100	9.600	5.000	10.000
»	»	70	46	»	63	72
»	»	1	0	»	0	1,5
»	»	21	19	»	21	17,5
»	»	8	31	»	16	10
		Pas d'hématies nucléées. Pas de myélocytes.	Les formes de transition semblent plus abondantes. Pas de myélocytes. Une hématie nucléée (normoblaste) par lame.		Pas de myélocytes. Une hématie nucléée par lame.	Environ 2 myélocytes p. 100. 1,5 normoblastes pour 100 leucocytes.

Nous adressons tous nos remerciements à notre collègue Rose qui a bien voulu nous communiquer l'observation du malade prise pendant les mois d'août et de septembre (Aubertin).

nucléées de type normoblastique, 11 mononucléaires basophiles non granuleux, 8,2 polynucléaires neutrophiles et forme de transition, et 2,8 myélocytes éosinophiles.

Sur coupe, la moelle fémorale n'est nullement transformée en tissu homogène. Les aréoles graisseuses sont nettement apparentes et distribuées par zones, séparés les unes des autres par des îlots plus ou moins étendus de tissu en activité. On rencontre environ un mégacaryocyte par champ microscopique. Il n'existe pas de sclérose.

Rate. — Sur les frottis, la pulpe se montre formée presque entièrement de lymphocytes, de mononucléaires moyens et d'hématies. Pourtant on rencontre de loin en loin, disposés en petits amas, quelques polynucléaires neutrophiles, avec de plus rares myélocytes neutrophiles et normoblastes. Il existe donc une réaction myéloïde très discrète.

Sur les coupes on constate la présence d'une sclérose généralisée siégeant au niveau de la pulpe, composée de fibrilles assez fines qui encerclent les sinus : le contour de ceux-ci devient par place nettement apparent, et comme l'endothélium est légèrement gonflé il en résulte un aspect pseudo-glandulaire, la cavité du sinus restant presque vide et occupée par de rares mononucléaires moyens : mais toute réaction macrophagique fait défaut comme aussi toute infiltration pigmentaire. Les corpuscules de Malpighi sont diminués de volume et sclérosés sur leurs bords.

Foie. — A un faible grossissement, on constate que les cellules entourant les espaces portes sont normales ; à mesure qu'on s'approche de l'espace centrolobulaire les travées s'aminçissent, deviennent irrégulières et se fondent en un tissu granuleux présentant une affinité marquée pour l'éosine : ce tissu

limite de tout côté l'espace porte entouré de sa zone de tissu sain, il en résulte l'aspect du foie interverti. A un plus fort grossissement on constate que le tissu clair est formé de cellules ayant subi une infiltration graisseuse abondante comme en témoigne l'existence de larges aréoles qui remplissent le protoplasma, le noyau cellulaire reste colorable, mais, par places, toute trace de cellule disparaît et il ne reste qu'un tissu nécrosé, vaguement fibrillaire, dans lequel se voient quelques cellules rondes ; il n'existe ni réaction macrophagique, ni cirrhose, ni infiltration pigmentaire.

Ganglion mésentérique. — Un peu sclérosé, pas de réaction myéloïde, ni lésion bien nette. Pas d'infiltration pigmentaire.

Muqueuse gastrique. — Etant donné le mauvais état de conservation, il est difficile d'étudier les cellules nobles ; pourtant la couche glandulaire semble légèrement épaissie, il existe une sclérose interglandulaire très accentuée, et prédominant à la base des tubes. De plus, aux confins de la muqueuse et de la sous-muqueuse se rencontrent de loin en loin des amas de cellules embryonnaires entourés d'une zone de tissu fibreux adulte.

Les reins sont à peu près normaux ; il n'existe pas de sclérose, ni de glomérulite ; de loin en loin, l'épithélium des tubes est légèrement abrasé, mais il n'y a pas de dégénérescence cellulaire nette.

OBSERVATION VIII

(Aubertin, 1905.)

Anémie cryptogénétique. — Réaction myéloïde intense, mais anormale. — Opothérapie médullaire. — Amélioration puis mort.

F..., ménagère, âgée de soixante-trois ans, est entrée le 28 mars 1905 dans le service de M. Talamon. Rien de particulier dans les antécédents héréditaires ni personnels ; pas de troubles dyspeptiques. Malade depuis un an ; faiblesse générale, pâleur, amaigrissement, perte de l'appétit, œdème des jambes, céphalée.

Elle est d'abord, en raison de l'âge, de l'anorexie, de l'amaigrissement, considérée comme atteinte de cancer de l'estomac avec forte anémie. (Un premier examen de sang fait peu après son entrée a donné le chiffre de 1.300.000 globules rouges.) Mais il n'y a pas de vomissements, d'hématémèses, de méloena ; ni douleur, ni tumeur, ni dilatation gastrique, ni ganglion. M. Talamon porte le diagnostic d'anémie cryptogénétique et fait pratiquer un examen du suc gastrique : l'acide chlorhydrique y existe en quantité très suffisante.

Pourtant les troubles digestifs sont assez marqués, la malade a maigri notablement depuis son entrée à l'hôpital, l'urée est très abaissée (5 grammes par vingt-quatre heures). Mais il n'y a pas d'anorexie élective pour la viande et, si la malade préfère le lait, les légumes en purée et les œufs, c'est uniquement parce qu'elle n'a plus de dents et qu'il lui est impossible de mâcher ses aliments.

Nous voyons la malade le 21 mai. Elle est très amaigrie, mais surtout anémique. Pâleur extrême, un peu jaune peut-être, mais non « jaune paille ». Muqueuses décolorées. Souffle jugulaire très fort, souffle rude à l'artère pulmonaire. Souffle oculaire. Vertiges et éblouissements quand elle se lève. Céphalée presque continue. A eu quelques épistaxis, surtout au début de la maladie, beaucoup moins depuis qu'elle est à l'hôpital. De même, l'œdème des jambes a disparu. La malade est complètement immobilisée au lit par la faiblesse. La rate n'est pas grosse.

Globules rouges : 720. 000. Globules blancs : 2. 400. Hématoblastes nombreux. Valeur globulaire élevée. Poikilocytose très forte et polychromatophilie d'un grand nombre des hématies dans la numération en chambre humide, avec le liquide de Marciano coloré.

Poikilocytose extrêmement marquée. Polychromatophilie nette : la plupart des globules rouges ne prennent pas nettement l'éosine (cependant, les granulations oxyphiles sont énergiquement colorées). Avec le bleu polychrome, la polychromatophilie est extrêmement forte, surtout pour les macrocytes et les microcytes. Pas de basophilie en granulations.

La formule leucocytaire est tout à fait spéciale :

Polynucléaires neutrophes.....	27,80
Myélocytes neutrophiles.....	14,20
Mononucléaires.....	21,01
Lymphocytes.....	23,11
Grands lymphocytes.....	0,22
Lymphocytes géants.....	20,70
Eosinophiles poly. et transit.....	1,40
Myélocytes éosinophiles.....	0,35
Cellules de Türk.....	0,17

Globules rouges nucléés : 2 pour 100 leucocytes.

Nous désignons ici sous le nom de « grands lymphocytes » des cellules tout à fait spéciales (1). Ces cellules sont nettement différenciées des lymphocytes ordinaires. C'est chez cette malade que nous les avons vus avec le plus de netteté. Quant aux « lymphocytes géants » ce sont des cellules analogues, qui ont le même noyau et n'en diffèrent que par l'étendue considérable de leur protoplasma (qui n'est pas basophile). C'est peut-être là la cellule primordiale de la moelle. Ils sont en tout cas différents des grands mononucléaires qui existaient également dans ce sang. Notons qu'ici les mononucléaires granuleux étaient surtout à petit noyau foncé. Les lymphocytes sont surtout des globulins.

Les globules nucléés sont pour la plupart des normoblastes. Quelques mégalo blastes (2 sur 10) et quelques formes de transition. Peu ou pas de formes anormales.

On donne à la malade de la viande crue hachée. Pas d'autre thérapeutique à ce moment.

Huit jours après, une nouvelle numération donne des résultats très analogues : globules rouges 750.000, leucocytes 4.800. Même formule leucocytaire (29 0/0 de polynucléaires) même quantité de globules nucléés.

Nous nous trouvions donc en présence d'une anémie cryptogénétique à formule tout à fait spéciale avec faible réaction myéloïde parfaite (peu de globules nucléés, peu de polynucléaires), mais forte réaction myéloïde de formes jeunes (myélocytes, grands lymphocytes). Il était intéressant de voir ce que l'opothérapie médullaire donnerait en pareil cas. Le trai-

1. Aubertin les décrit dans sa thèse, ch. III (Paris, 1905).

tement est commencé le 5 juin (moelle fœtale de Carriën). Pas d'autre médication.

8 juin. — Les globules rouges ont notablement augmenté. Ils sont au nombre de 1.130.000. Leucocytes, 3.600. Hémoglobine 40 o/o (Valeur globulaire élevée).

La formule leucocytaire a très légèrement changé.

Polynucléaires.....	33,47
Myélocytes	16,78
Mononucléaires.....	7,76
Lymphocytes	28,81
Grands lymphocytes.....	8,05
Lymphocytes géants.....	1,69
Eosinophiles	2,94
Mononucléaires éosinophiles...	0,42

C'est-à-dire que la poussée médullaire adulte semble s'esquisser (éosinophyles, polynucléaires, myélocytes).

Du côté des globules nucléés, il n'y a pas grande modification numérique ; en tout cas pas de poussée notable (2 pour 100 leucocytes environ). Mais nous rencontrons des noyaux libres et des normoblastes expulsant leur noyau, figures qui manquaient complètement jusqu'ici.

11 juin. — Exactement la même formule leucocytaire (33 o/o de polynucléaires). Moins de globules nucléés. Présence de noyaux libres. La malade dit qu'elle va mieux.

18 juin. — Objectivement, il est incontestable que la malade va mieux ; elle mange bien, peut se lever pour aller à la garde-robe, son facies est meilleur, ses muqueuses moins pâles. Elle se trouve beaucoup plus forte.

Globules rouges.....	1.420.000
Leucocytes.....	3.600

Valeur globulaire toujours élevée.

La formule leucocytaire se rapproche un peu plus de la normale :

Polynucléaires.....	49,61
Myélocytes.....	5,09
Mononucléaires.....	15,60
Lymphocytes.....	18,46
Grands lymphocytes.....	6,15
Lymphocytes géants.....	0,38
Eosinophiles.....	1,98
Myélocytes éosinophiles.....	0,38

On trouve seulement deux normoblastes en comptant 400 leucocytes. La poïkilocytose, l'anisocytose, la polychromatophilie persistent, mais sont un peu moins marquées.

Il semble bien qu'ici l'amélioration soit due en grande partie à l'opothérapie puisque deux examens successifs avaient montré auparavant que le chiffre globulaire était stationnaire.

Ce cas est intéressant par sa formule leucocytaire tout à fait spéciale, qui est un type de réaction myéloïde presque embryonnaire ; comme on le voit malgré cette formule tout à fait anormale, l'amélioration est possible.

*
* *

Cependant la malade est morte d'une rechute six mois plus tard.

OBSERVATION IX (Résumée)

(H. Vaquez et Aubertin.)

(Société médicale des Hôpitaux, 13 juillet 1906)

Witt..., cinquante ans, entre à l'hôpital Saint-Antoine le 17 juillet 1905 pour une faiblesse générale qui remonte à plusieurs mois et l'aurait obligé à cesser son travail environ quinze jours avant son entrée à l'hôpital.

Pas d'antécédents personnels.

On constate à son entrée, moins un amaigrissement qu'une anémie assez prononcée accompagnée d'un état œdémateux des téguments, et en particulier d'une bouffissure du visage, le faisant ressembler à un facies de néphrite subaiguë.

Comme uniques symptômes, des troubles digestifs assez prononcés : anorexie élective (dégoût de la viande), difficulté des digestions, vomissements alimentaires, diarrhée intermittente avec selles qui auraient été noirâtres.

Rien aux autres organes. Urines normales. Un souffle anémique assez intense pré-infundibulaire. L'ensemble de ces symptômes incite à porter le diagnostic de cancer de l'estomac à forme latente, nulle tumeur n'étant perceptible.

1^{er} août. — Deux jours après l'entrée du malade, aucun symptôme n'étant venu confirmer le diagnostic, une numération globulaire est pratiquée et révèle le chiffre très faible de 750.000 hématies, sans leucocytose, avec réaction hématoblastique et myélocytaire. On porte le diagnostic d'anémie plastique tout en réservant la cause (de nature probablement cancéreuse).

8 août. — Nouvelle numération, $H = 800.000$.

Septembre et octobre. — Le cancer de l'estomac devenant de plus en plus problématique, on considère définitivement le malade comme une anémie pernicieuse à forme plastique et on lui fait une série d'applications radiothérapiques.

Le traitement est poursuivi jusqu'en janvier. Il s'accompagne et il est suivi d'un relèvement progressif des globules, qui se fait lentement, sans trouble fonctionnel, accompagné seulement d'un retour parallèle des forces.

Numérations successives :

Décembre.....	1.200.000
Janvier.....	1.500.000
Février.....	1.800.000
Mars.....	2.300.000

Le malade sort de l'hôpital le 14 avril, se sentant suffisamment amélioré, bien que son chiffre globulaire n'ait pas dépassé 2.500.000 et que son teint et son aspect soient celui d'un malade profondément anémié. Il essaie de reprendre ses occupations et même, pendant sa sortie de l'hôpital, il se marie.

16 mai 1906. — Les mêmes symptômes, qui avaient motivé son entrée à l'hôpital, le forcent à rentrer dans nos salles, et, de fait, la numération donne à ce moment 800.000 globules rouges, avec les mêmes phénomènes de réaction médullaire.

On le soumet simplement au repos et à l'arsenic, et à un régime approprié, et actuellement (5 juillet) le malade traverse une seconde phase d'amélioration. Il se lève, se livre à quelques travaux peu fatigants, est toujours pâle. Mais ses hématies ont remonté à 1.400.000, les globules blancs restant à 6.000, avec les mêmes réactions myéloïdes.

Cependant le malade meurt d'anémie quelques mois après.

OBSERVATION X

(Thèse Eliçagaray. Paris, 1907 ; observation communiquée
par P.-Emile Weil.)

Purpura chronique avec anémie pernicieuse

W., vingt et un ans, jeune femme mariée depuis un an, chez qui, sans raison apparente, survient une anémie intense, à la suite d'un voyage de six mois en Amérique. Au cours de cet état apparaissent des hémorragies : purpura récidivants, à larges ecchymoses, gencives fongueuses et saignantes, métrorragies, mélcœna, hématuries.

15 octobre 1905. — Un examen du sang, pratiqué par M. Césari, donne les résultats suivants :

Globules rouges.....	17.10.000
Globules blancs.....	10,000
Hémoglobine (Malassez)...	4,25
Valeur globulaire.....	1,13
Polynucléaires.....	87
Lymphocytes.....	8
Grands mononucléaires...	4
Eosinophiles.....	1

Hématoblastes peu nombreux.

La coagulation du sang pris au doigt, met, *in vitro*, trois heures à se faire.

Nous sommes appelé auprès de la malade à la requête du professeur Gilbert. Celle-ci venait d'avoir des hémorragies rétinienne, avec perte de la vue dans un œil, diminution dans l'autre. Elle présentait en outre des symptômes graves d'hémorragie méningée, raideur de la nuque et des membres, céphalée intense, rachialgie, Kernig, exagération des réflexes, signe de Babinski, paralysie motrice oculaire, strabisme.

La température oscille entre 37°5 et 39 degrés. Le pouls bat de 120 à 130 en hypotension. Ces signes augmentent d'intensité et on peut craindre une issue fatale immédiate.

Nous injectons dans la veine 15 centimètres cubes de sérum antidiphthérique frais.

Les signes d'hémorragie méningée cessent d'augmenter : l'état fongueux et saignant des gencives disparaît, les diverses hémorragies s'arrêtent, la malade s'alimente et son état s'améliore.

Examen du sang le 17 décembre 1905 :

Globules rouges.....	3.350.000
Globules blancs.....	7.800
Hémoglobine.....	0, 50
Polynucléaires.....	62
Mononucléaires.....	30
Macrophages.....	8

Lésions d'anémie, pas de globules rouges nucléés, crise hématoblastique.

La coagulation du sang pris au doigt se fait de façon quasi-normale. Le sang recueilli à 10 h. 10 est coagulé à 10 h. 20 sans sédimentation. Exsudation du sérum à 10 h. 30.

Une injection de sérum défibriné est pratiquée pour prévenir les hémorragies menstruelles et il n'y a point d'hémorragie.

Mais au début de 1906 l'état fougueux et saignant des gencives reparaît, et, désormais, les injections de sérum se montrent inefficaces pour faire disparaître ce symptôme. La tendance hémorragique a d'ailleurs presque complètement disparu. Ce qui prédomine c'est le symptôme anémie grave; la déglobulisation persiste jusqu'à la mort qui survient au mois de janvier 1906.

OBSERVATION XI

(Hirschfeld. — *Therapie der Gegenwart*, août 1907.)

Je voudrais montrer, par un exemple, tout l'intérêt qu'il y a à traiter, dès le début, le malade atteint d'anémie pernicieuse et combien est grande la réaction provoquée par l'arsenic.

Je veux parler d'un cas d'anémie pernicieuse ayant duré treize ans et que j'ai pu suivre de près pendant dix ans. Je crois que ce cas est un de ceux qui ont été étudié le plus longuement.

La malade fut transportée pour la première fois à l'âge de cinquante-quatre ans, le 12 juillet 1894, à la clinique Moabit, dans le service du Dr Von Renvers et le 29 septembre, on la laissa sortir, son état étant amélioré. Elle dit, qu'auparavant, elle s'était toujours bien portée. Deux accouchements normaux. Ménopause à quarante-cinq ans. Elle prétend se sentir de plus en plus faible depuis six mois et depuis le même moment elle souffrait de palpations; son visage est devenu pâle; l'auscultation montra un souffle systolique dans toute la région

précordiale ; les autres organes et le système nerveux étaient normaux. L'examen du sang présentait les altérations typiques : poikilocytose, mégalocytose, gigantocytose, plusieurs mégaloblastes, et nettement de la polychromatophilie, leucopénie, augmentation des lymphocytes. Le traitement consistait en solution croissante de liqueur de Fowler. Quand la malade sortit de la clinique le sang présentait les caractères suivants : poikilocytose moindre : mais les globules rouges avaient une grandeur supérieure à la normale ; pas d'hématies nucléées. Les globules blancs étaient normaux.

Etat général bon. Souffle systologique persistant.

Pendant trois ans la malade était forte et pouvait s'occuper de son ménage. Dans l'hiver 1896 les jambes commencèrent à enfler légèrement au début. Ce symptôme disparut. En juillet 1897 la malade se trouva fortement affaiblie : pâleur très forte, vomissements et diarrhée.

Du 17 août au 10 octobre 1897, elle resta dans le service du Dr Goldscheider. On pouvait entendre encore le souffle systologique dans toute la région précordiale. La rate était hypertrophiée. Il y avait beaucoup de macro et de microcytes et plusieurs anomalies que l'on trouve généralement dans l'anémie pernicieuse.

17 octobre. — L'état semblait amélioré, on la laissa sortir.

Pour la troisième fois, le 5 octobre 1899 elle revint dans le service pour une récurrence, service du Dr Renvers. En dehors du souffle systologique et de l'hypertrophie de la rate, les autres organes n'avaient rien à signaler. L'examen du sang montra de nombreux mégalocytes, des gigantocystes, des mégaloblastes.

Le traitement consistait en injections hypodermiques d'arsenic à doses croissantes, d'après la méthode de Ziemsem. A sa sortie le 30 septembre 1899 l'hémoglobine était à 60 o/o ; il y avait encore un peu de poïkilocytose, il n'y avait plus d'hématies nucléées.

La troisième récurrence se présenta en 1901. La malade resta en traitement du 20 avril au 28 juin. Elle avait le facies typique : le teint jaune, le souffle systolique ; dilatation du cœur, mais pas d'hypertrophie de la rate. Le nombre des globules rouges était de 1.700.000 globules et l'hémoglobine de 22 o/o. On trouva des mégalo blastes. L'examen de l'estomac ne montra pas de suc gastrique. A sa sortie, l'hémoglobine était de 60 o/o, l'examen du sang était presque normal ; quelques crythrocytes en forme de poire ; plus de bruit systolique.

Du 2 mai au 12 juillet 1903 elle rentra de nouveau pour une rechute dans le service du Dr Golscheider, hémoglobine 20 o/o à son entrée ; légère poïkilocytose.

Du 11 novembre au 20 décembre 1903 elle rentra pour rechute dans le service du Dr Renvers. Cette fois encore elle eut de l'amélioration assez rapide. A sa sortie le sang était presque normal. Traitée par l'atoxyl.

26 mai 1904. — Nouvelle récurrence qui la fait rentrer dans le service du Dr Golscheider. Trois semaines avant son entrée, elle ressentit une grande faiblesse avec vomissements fréquents. Sang : 2.200.000 globules rouges, hémoglobine 50 o/o. Poïkilocytose.

A sa sortie le 19 juillet 3.300.000 globules, le sang était normal.

En 1905 la malade entra deux fois dans le service du Dr Renvers avec les symptômes typiques du sang, c'est-à-dire

poïkilocytose, mégalocytose, mégaloblastes et leucopénie. Chaque fois elle sortit avec un sang à peu près normal.

La dernière fois, pour la neuvième récidence la malade entra du 26 février 1907 au 15 avril dans le service du Dr Kemperer. L'observation montre qu'à son entrée elle avait l'aspect d'une moribonde. Le pouls était irrégulier, avec des intermissions et à peine sensible. Souffle systolique généralisé. Le camphre, la caféine, la digitale la raniment un peu. L'examen du sang donna : globules rouges 1.500.000, globules blancs : 2.000, hémoglobine 40 o/o. Forte poïkilocytose, macro-giganto et microcytes. Malgré le traitement arsenical le sang ne s'améliora pas et le 21 mars il n'y eut plus que 900.000 globules rouges et pas mal de mégaloblastes. Elle mourut le 15 avril.

Le Dr Westenhœffer en pratiquant l'autopsie trouva en plus d'une anémie intense de tous les organes, un myocarde graisseux, une hypertrophie très accentuée de la rate, surtout au niveau de la pulpe, comme dans les maladies infectieuses, des éléments rouges dans la moelle osseuse ; atrophie de la muqueuse gastrique. La quantité des mégaloblastes dans la moelle osseuse était énorme et l'examen de la rate montra également beaucoup de mégaloblastes. Cela prouve d'une façon indiscutable que la rate a une fonction érythropoïétique. On décrit souvent l'érythropoïèse de la rate dans les cas d'anémie grave. Personnellement je ne l'ai trouvée que rarement. Il est très rare de la rencontrer d'une façon aussi intense. Les observations pendant la vie et l'autopsie montrent bien qu'il s'agit d'un cas d'anémie pernicieuse.

CONCLUSIONS

L'anémie pernicieuse à rechutes n'est en somme étudiée que depuis peu d'années, et les observations sont rares, mais il est certain qu'elles deviendront plus nombreuses, cette modalité étant très fréquente.

En étudiant le travail de l'attaque ou de la défense de l'organisme, on comprend aisément que, selon que la victoire se porte vers l'un ou l'autre des deux adversaires, le malade présente une rémission ou une rechute.

En définitive le malade finit toujours par succomber, tant que la cause n'est pas traitée.

Les anémies pernicieuses ont pour cause :

a) Soit un processus hémolytique dont l'étiologie et le traitement demeurent inconnus ;

b) Soit un processus hémolytique de cause connue et mortelle (le cancer par exemple) ;

c) Soit un processus hémorragique, ce dernier provoquant moins souvent d'anémies à rechutes, l'organisme pouvant ensuite reprendre ses droits.

L'évolution est très variable.

1° L'anémie peut tuer dès la seconde ou la troisième récidive ;

2° L'anémie peut tuer en cinq à dix ans.

Au point de vue hématologique, ces anémies sont toujours plastiques : en effet une anémie aplastique est évidemment sans défense et le balancement nécessaire pour une rechute est impossible.

D'autre part, des cas observés il résulte que, même dans les formes les plus longues, si le travail de la moelle a pu devenir insuffisant, jamais, jusqu'à présent, une anémie plastique à rechutes n'a abouti à une forme aplastique.

Dans les cas où l'hématologie a pu faire croire à une forme aplastique (cas très discutables), l'examen anatomique a toujours montré qu'il s'agissait d'anémie plastique.

C'est donc, par opposition, un argument en faveur de l'autonomie de la forme aplastique de l'anémie pernicieuse.

La connaissance de l'évolution des anémies pernicieuses à rechutes assombrit encore le pronostic des anémies pernicieuses, car, si celui-ci est irrémédiablement grave dans les formes plastiques avec régénération anormale (anémies à mégalo blastes ou à forme primordiales), il ne s'ensuit pas cependant que les formes où la régénération du sang paraît normale, doivent être toujours suivies de guérison, car de tels malades sont, nous le savons maintenant, des anémies à rechutes plus ou moins prolongées, finissant par entraîner la mort.

Thérapeutique. -- L'évolution même des anémies pernicieuses, la guérison possible des premières atteintes doivent mettre en garde le clinicien contre des conclusions trop hâtives des effets thérapeutiques.

Les mêmes médications (opothérapie, sérum spécifique, arsenic, radiothérapie) qui ont, dans les premières atteintes, donné des résultats, en apparence indiscutables, deviennent en effet irrémédiablement inactifs dans les récides ultérieures.

Vu : le Président de la thèse

P. SEGOND

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :

L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- AGUASSE-LAFONT. — Anémie pernicieuse protopathique. Thèse de Paris, 1906.
- ANDRÉ et COURMONT. — Journal phys. et pathol. gén., 1904.
- AUBERTIN (Ch.). — Les réactions sanguines dans les anémies graves et cryptogénétiques. Thèse de Paris, 1905.
- Bulletin Société Médicale des Hôp., avril 1905.
- Soc. médicale des Hôp., juillet 1906.
- AUBERTIN et VAQUEZ (H.). — Soc. Médicale des Hôp., juillet 1906.
- BEZANÇON et LABBÉ. — Société de Biologie, 7 mai 1898.
- BILLINGS. — Amer. of the medic. Sciences, 1900.
- BLOCH (Louis). — Action de l'arsenic sur le sang et les organes hématopoïétiques (Etude expérimentale). Thèse de Paris, 1908.
- BLOCH, MÉNÉTRIER et AUBERTIN. — Anémie pernicieuse et opothérapie médullaire. Soc. médicale, avril 1905.
- BLUMENTHAL (Bruxelles). — Etude expérimentale sur l'anémie post-hémorragique et ses rapports avec l'anémie aplastique (1908).
- BOEKELMANN. — Genees krundigebladen, 1907.
- BUNTING. — Anémies expérimentales. Journal of the americ. medical Association, 10 août 1907.
- CLERC, ENRIQUEZ et RATHERY. — Anémie pernicieuse à rémis-
- Houlmann

- sion. *Bullet. de la Société médicale des Hôp.*, 1906.
- CHAUFFARD (A.) et LOEDERICH. — *Revue de Médecine. Etudes sur quelques formes cliniques de l'anémie pernicieuse*, 1905.
- CHAUFFARD (A.). — *Société médicale des Hôpitaux*, 1906.
- COURTOIS-SUFFIT et FERRAND. — *Anémie pernicieuse à forme ictérique amélioration par l'opothérapie médullaire. Modifications produites par l'arsenic, la radiothérapie, la moelle osseuse. Soc. méd. Hôp.*, 17 janvier 1907.
- ELIÇAGARAY. — *Des injections de sérum sanguin frais dans états hémorragipares. Thèse de Paris*, 1907.
- ENRIQUEZ, CLERC et RATHERY.
- FERRAND et COURTOIS-SUFFIT.
- GRILLAN. — *The British medical journal*, 9 novembre 1907.
- HAYEM. — *Leçons sur les maladies du sang*, 1900.
- HIRSCHFELD. — *Therapie der Gegenwart*, août 1907.
- HUNTER. — *The British medical journal*, 9 novembre 1907.
- *Perniciosa anemica. London*, 1901.
- JOSUÉ et ROGER. — *Action de la toxine et de l'antitoxine diph-térique sur la moelle des os. Soc. Biolog.*, janvier 1897.
- LABBÉ et BEZANÇON. — *Société Biologie*, mai 1898.
- LABBÉ et SALOMON. — *Anémie pernicieuse progressive et néphrite chronique. Soc. méd. Hôp.*, 1904.
- LABBÉ et LORTAT-JACOB. — *Société anatomique*, juillet 1903.
- LABBÉ. — *Anémie des tuberculeux*, 1906.
- *Discussion Société médicale des Hôpitaux*, juillet 1906.

LABBÉ. — Discussion Société médicale des Hôpitaux, juin, 1908.

MÉNÉTRIER. — Anémie pernicieuse protopathique. Soc. Médecine, mars 1896.

AUBERTIN et BLOCH. — Anémie pernicieuse et opothérapie médullaire. Société méd., avril 1905.

METCHNIKOFF. — Annales Institut Pasteur, juin 1900.

PLEHEN. — Berlin. clin. Woch., 1907, n° 24.

RAVAUT. — Cachexie botriocéphalique. Thèse de Paris, 1908.

RÉNON et TIXIER. — Anémie pernicieuse traitée avec succès par la radiothérapie et les injections de sérum antitoxique. Soc. méd., mars 1906.

ROGER et JOSUÉ. — Action de la toxine et de l'antitoxine diphtérique sur la moelle des os. Soc. Biol., janv. 1897.

— Influence des injections sous-cutanées du sérum normal et thérapeutique sur la moelle osseuse. Soc. Biologie, avril 1897.

RIMBERG. — Deutsch. Arch. f. Klin. med., 1881.

SIMON. — Arch. Médecine expérimentale, 1903.

SYLLABA. — Sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse. Étude clinique et expérimentale. Archives générales de Médecine, 1904.

TALQWIST. — Ueber experimentale Blutgift anæmien. Berlin 1900, cité dans thèse Ravaut. Paris, 1908.

VAQUEZ (H.) ET AUBERTIN. — L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles. Soc. médicale des Hôp., mars 1904.

VAQUEZ (H.). — Des états anémiques. Archives générales de médecine, 18 avril 1905.

— Opothérapie médullaire. Soc. méd. hôp., avril 1905.

— Idem, juin 1906.

Vaquez (H.) et Laubry. — Anémie progressive et anémie à
rémission. Soc. médicale des Hôpitaux, juillet 1906.

Vaquez (H.). — Discussion. Soc. médicale hôp., juin 1908.

P. Emile Weil et Launois. — Contribution à l'étude de l'ané-
mie pernicieuse progressive. Revue médecine, 10 août
1904.

P. Emile Weil. — Des injections de sérum sanguin frais dans
les états hémorragiques. Soc. médicale, 11 janvier
1907.

— Notes inédites, 1908.

Ziemssem. — Traitement des anémies graves. Congrès de Rome,
1894.